Università di Verona
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Anno Accademico 2012/2013

Alterazioni della funzione tiroidea

Prof. Enzo Bonora

2 Maggio 2013

Prevalenza (%) delle alterazioni della funzione tiroidea

	Femmine	Maschi
Ipertiroidismo	2-3	0.2-0.3
Ipotiroidismo	5-10	0.5-1

DEFINIZIONI

⇨Ipertiroidismo

Sindrome clinica determinata da iperfunzione della ghiandola tiroidea (i tireociti funzionano più del normale)

⇨Tireotossicosi

Sindrome clinica determinata da un eccesso di ormoni tiroidei circolanti ma non sempre da iperfunzione della ghiandola

Cause di tireotossicosi

- Ipertiroidismo primario
- Ipertiroidismo secondario
- Tireotossicosi senza ipertiroidismo

Cause di tireotossicosi

Ipertiroidismo primario

- Malattia di Basedow o di Graves (o di Flajani)
- Gozzo multinodulare tossico
- Adenoma tossico (a. di Plummer)
- Metastasi funzionante di carcinoma tiroideo
- Struma ovarico (tessuto tiroideo ectopico)
- Mutazioni attivanti del recettore del TSH
- Mutazioni attivanti della subunità $G_{s\alpha}$ (sindrome di McCune-Albright)

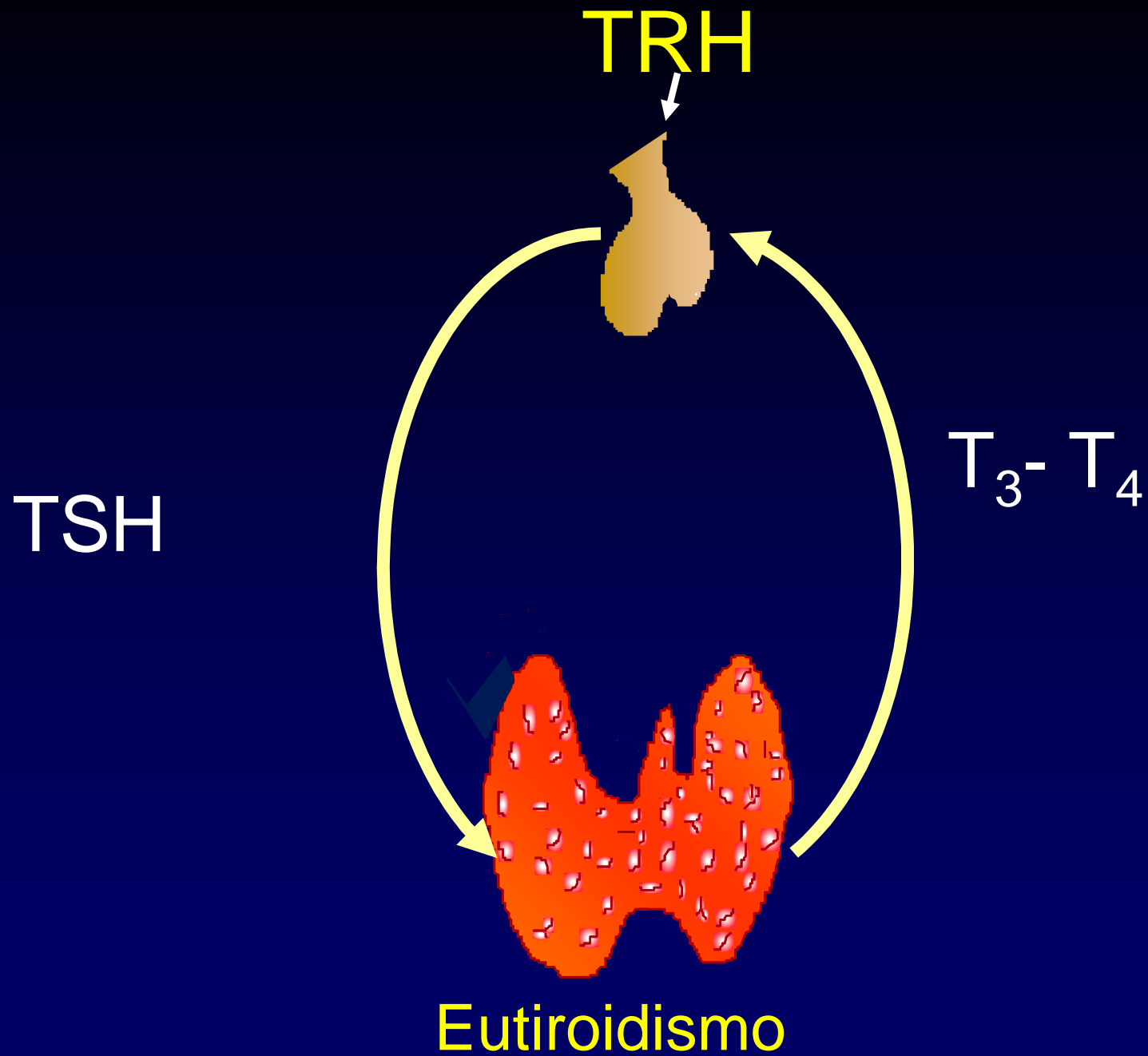
Incidenza del m. di Basedow

Nelle donne:

Circa 1 caso per 1.000 per anno

Negli uomini:

Circa 1 caso per 10.000 per anno

TSH

Principali forme di ipertiroidismo

TRH

TS-Ab

TSH

T_{3-4}

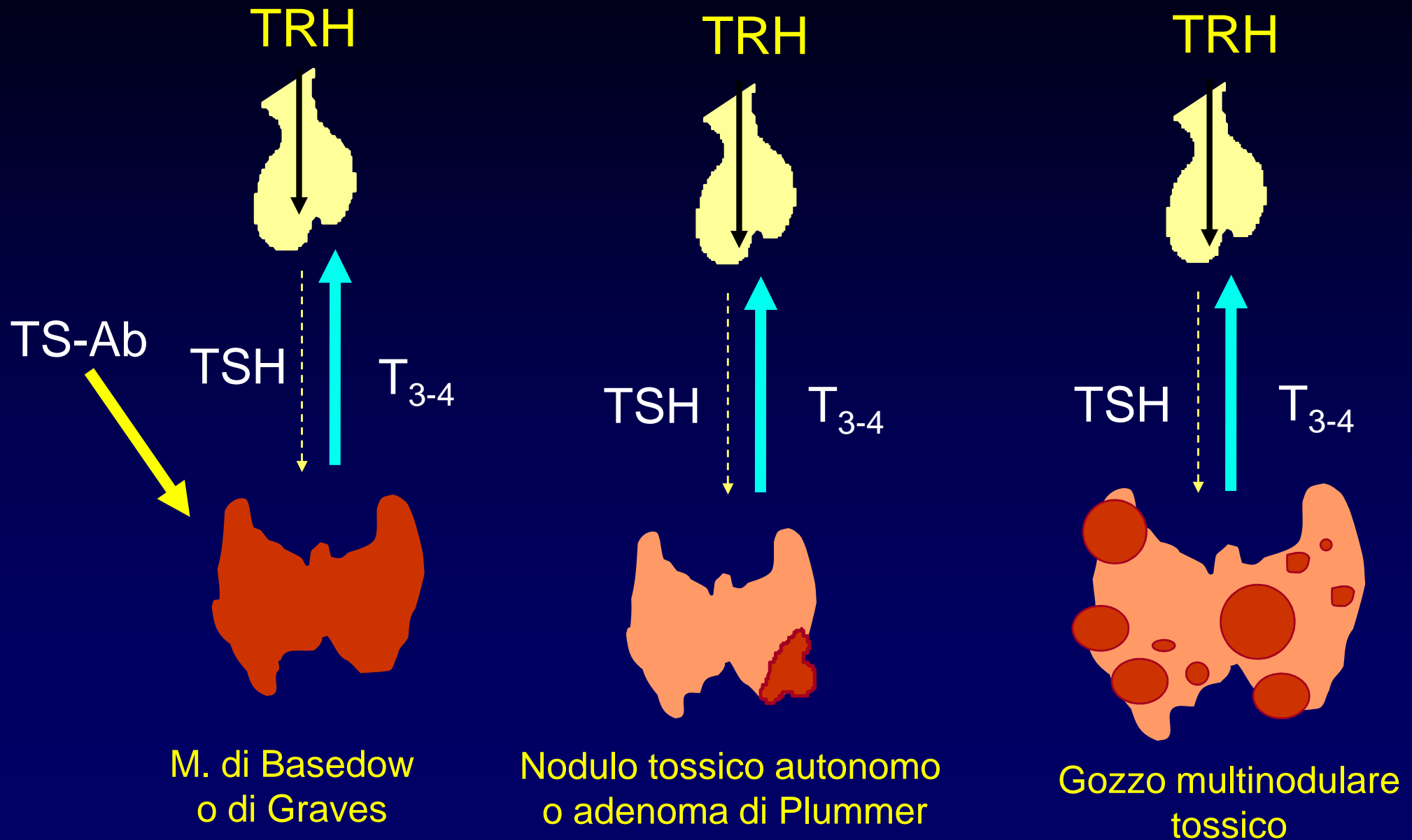
M. di Basedow
o di Graves

TRH

TSH

T_{3-4}

Nodulo tossico autonomo
o adenoma di Plummer

Gozzo multinodulare
tossico

Cause di tireotossicosi

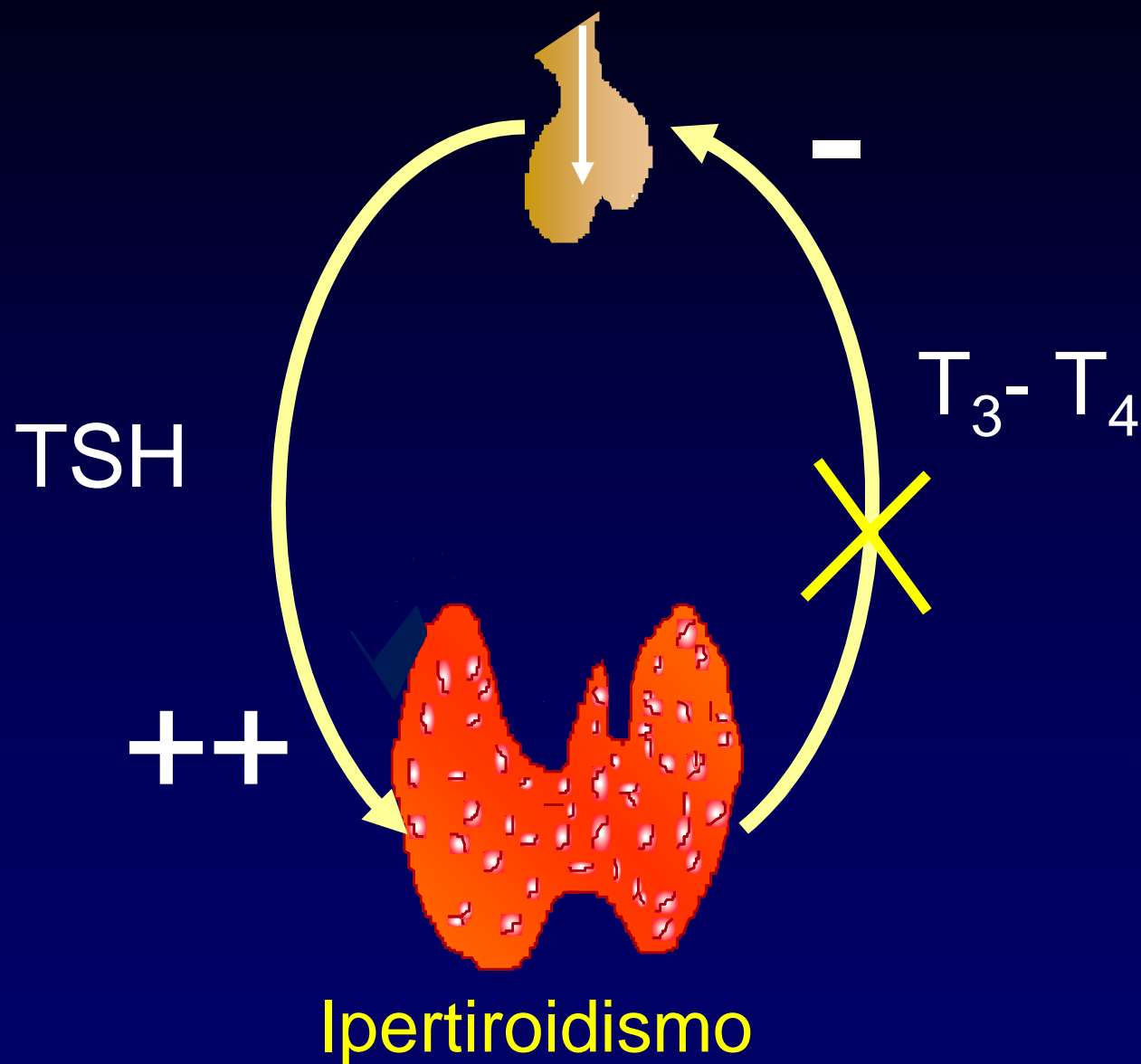
Ipertiroidismo secondario

Inappropriata secrezione di TSH

- Adenoma ipofisario TSH secernente
- Resistenza ipofisaria agli ormoni tiroidei

Stimolazione da HCG

- Tumori secernenti gonadotropina corionica
- Tireotossicosi gestazionale

INAPPROPRIATA SECREZIONE DI TSH

Cause di tireotossicosi

Tireotossicosi senza ipertiroidismo

- Tiroidite acuta e subacuta (dolorosa e silente)
- Hashitossicosi e tiroidite post-partum
- Distruzione di follicoli tiroidei da:
  - amiodarone
  - irradiazione
- Tireotossicosi factizia

Principali azioni degli ormoni tiroidei

- Ipermetabolismo (aumento protidosintesi e proteolisi ma bilancio proteico negativo; aumento lipidosintesi e lipolisi ma bilancio lipidico negativo)
- Aumento del consumo di O_2 e della termogenesi
- Aumentata attività del SNA
- Aumento della frequenza e della forza di contrazione cardiaca, vasodilatazione (sistolica aumenta, diastolica diminuisce)
- Aumento di flusso, filtrazione, riassorbimento e secrezione renale
- Aumento della velocità di svuotamento gastrico e della motilità intestinale
- Aumento dell'eritropoiesi (stimolo su eritropietina)
- Aumento del turnover osseo
- Modulazione della secrezione di vari ormoni (PRL, GH, gonadotropine, cortisolo, androgeni, estrogeni)

M. Basedow (tireotossicosi)

Principali sintomi

- Nervosismo, insonnia
- Cardiopalmo
- Dispnea da sforzo
- Dimagrimento
- Astenia, faticabilità, mialgie, artralgie
- Intolleranza al caldo
- Disturbi oculari
- Iperfagia
- Diarrea
- Caduta dei capelli
- Oligomenorrea

MORBO DI BASEDOW (tireotossicosi)

Principali segni clinici

- Ipercinesia
- Gozzo
- Segni oculari, oftalmopatia (orbitopatia)
- Cute calda e sudata
- Tremori acrali
- Aumento P.A. differenziale
- Tachicardia
- Extrasistolia, fibrillazione atriale
- Fremito e soffio sulla tiroide
- Riflessi vivaci (clonia)

Manifestazioni cliniche cardiovascolari dell'ipertiroidismo

- tachicardia sinusale
- ipertensione (sistolica)
- aritmie sopraventricolari
- dispnea da sforzo

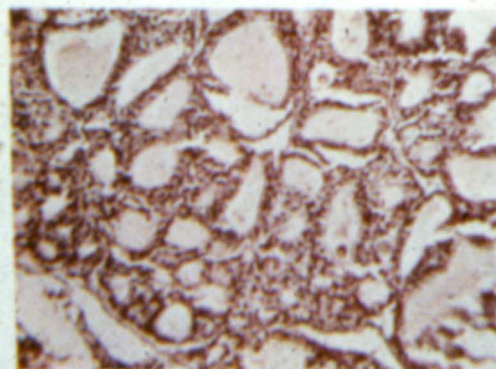
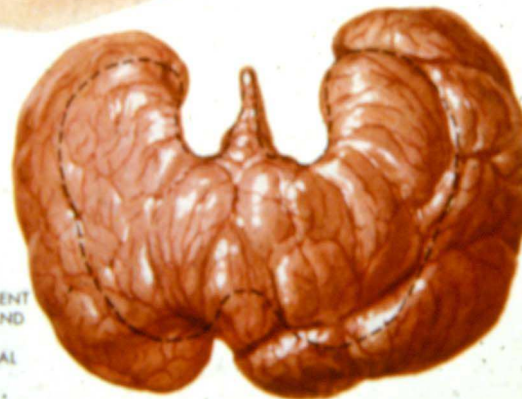
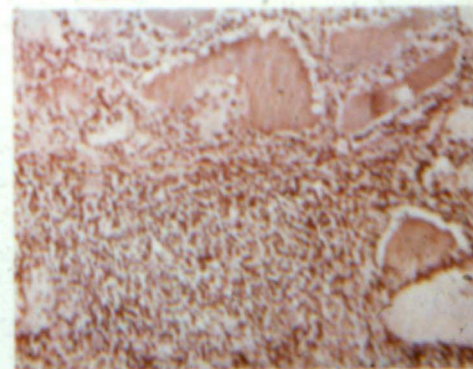
sudorazione
vampate al viso
età dal 12 al
50 anni (solitamente)
linfonodi palpabili
deperimento muscolare
respiro breve
aumento delle mammelle;
ginecomastia nell'uomo
diminuzione di peso
polso rapido
palme calde, sudate
oligomenorrea o
amenorrea
mixedema localizzato
nervosismo
eccitabilità
irrequietezza
instabilità emotiva
insonnia
esoftalmo
gozzo
(si può apprezzare un fremito
od un soffio)
cute calda, vellutata
palpitazione, tachicardia, scarsa
risposta alla digitale
appetito aumentato
diarrea (talvolta)
tremore
ippocratismo digitale
(in alcuni pazienti con
esoftalmo grave)
debolezza muscolare,
affaticabilità
F. Netter M.D.
©CIBA

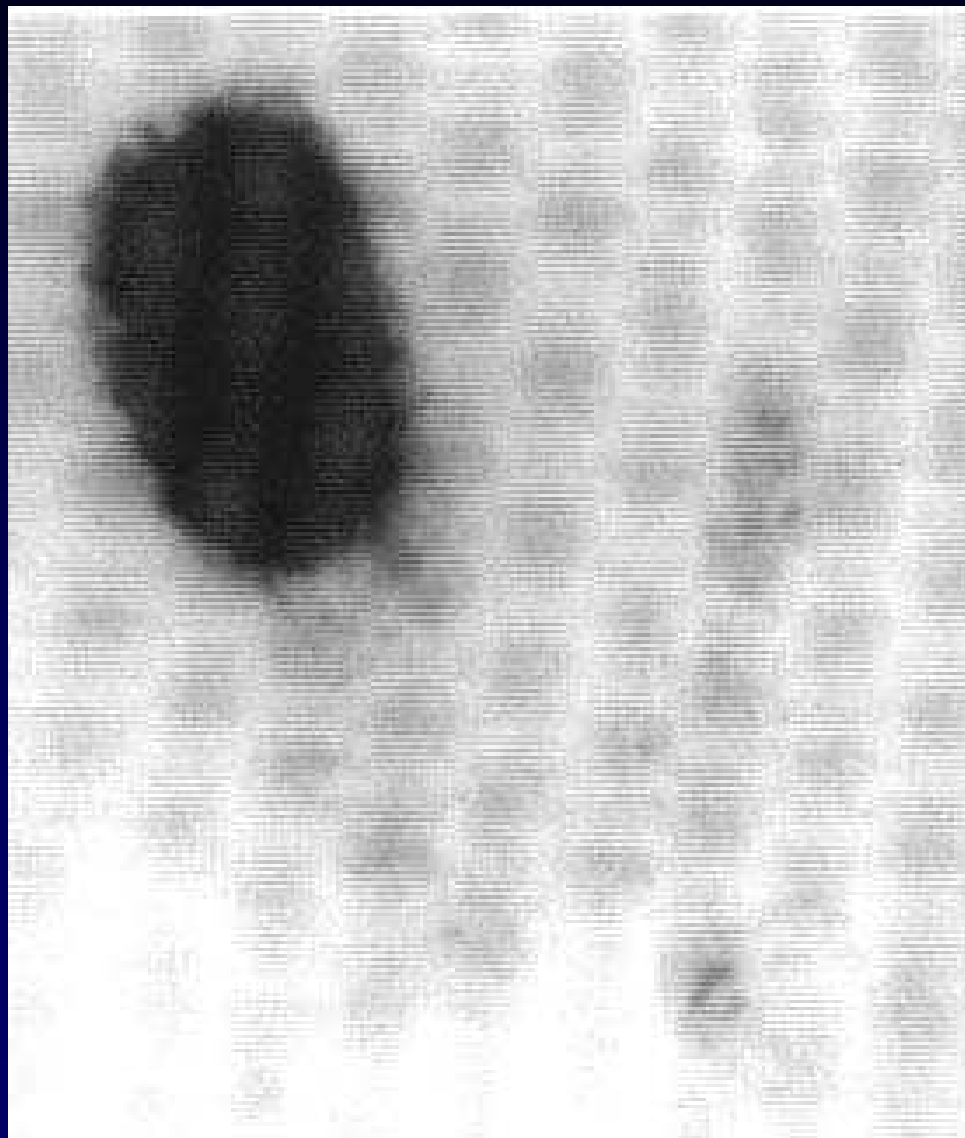
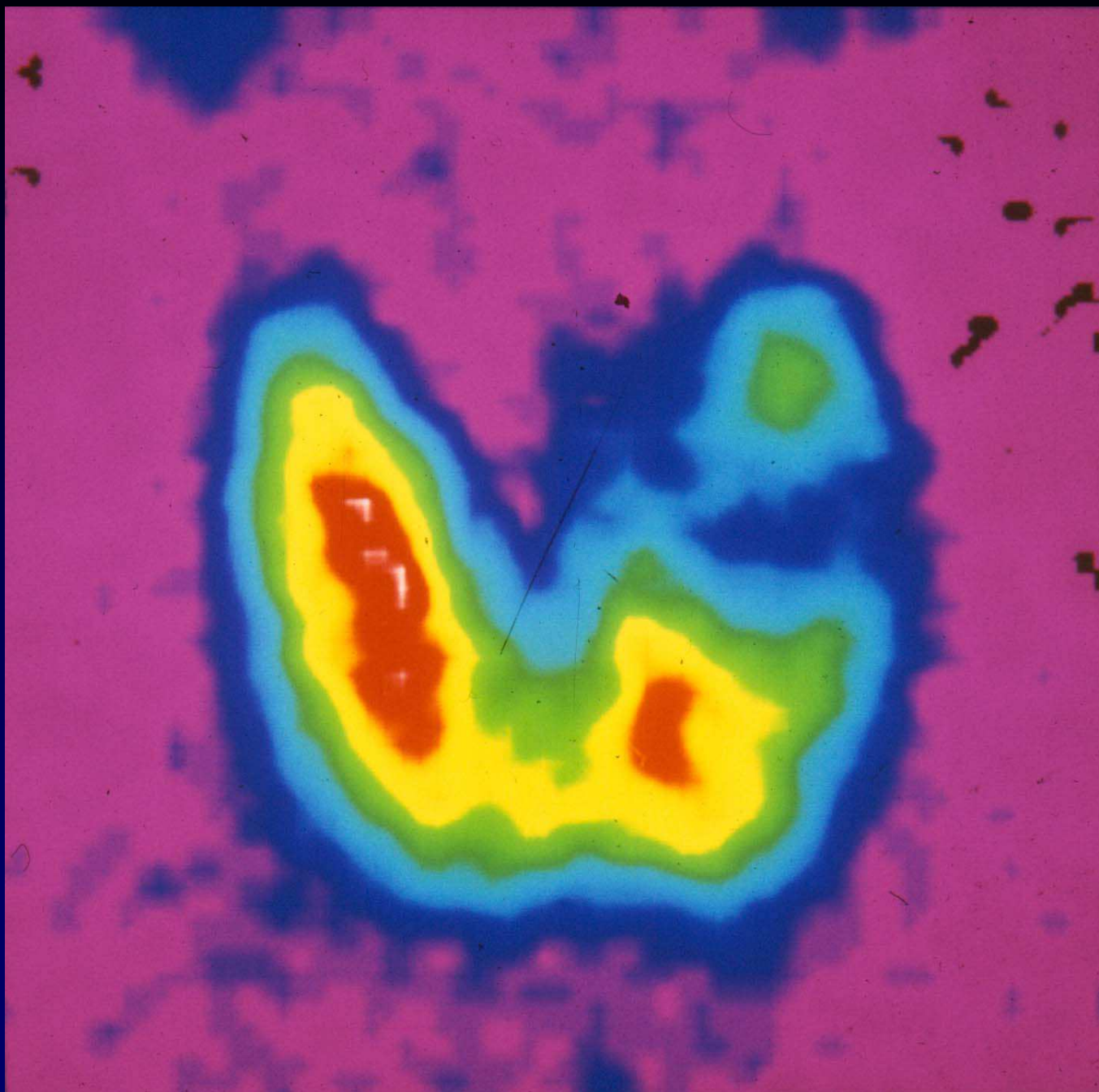
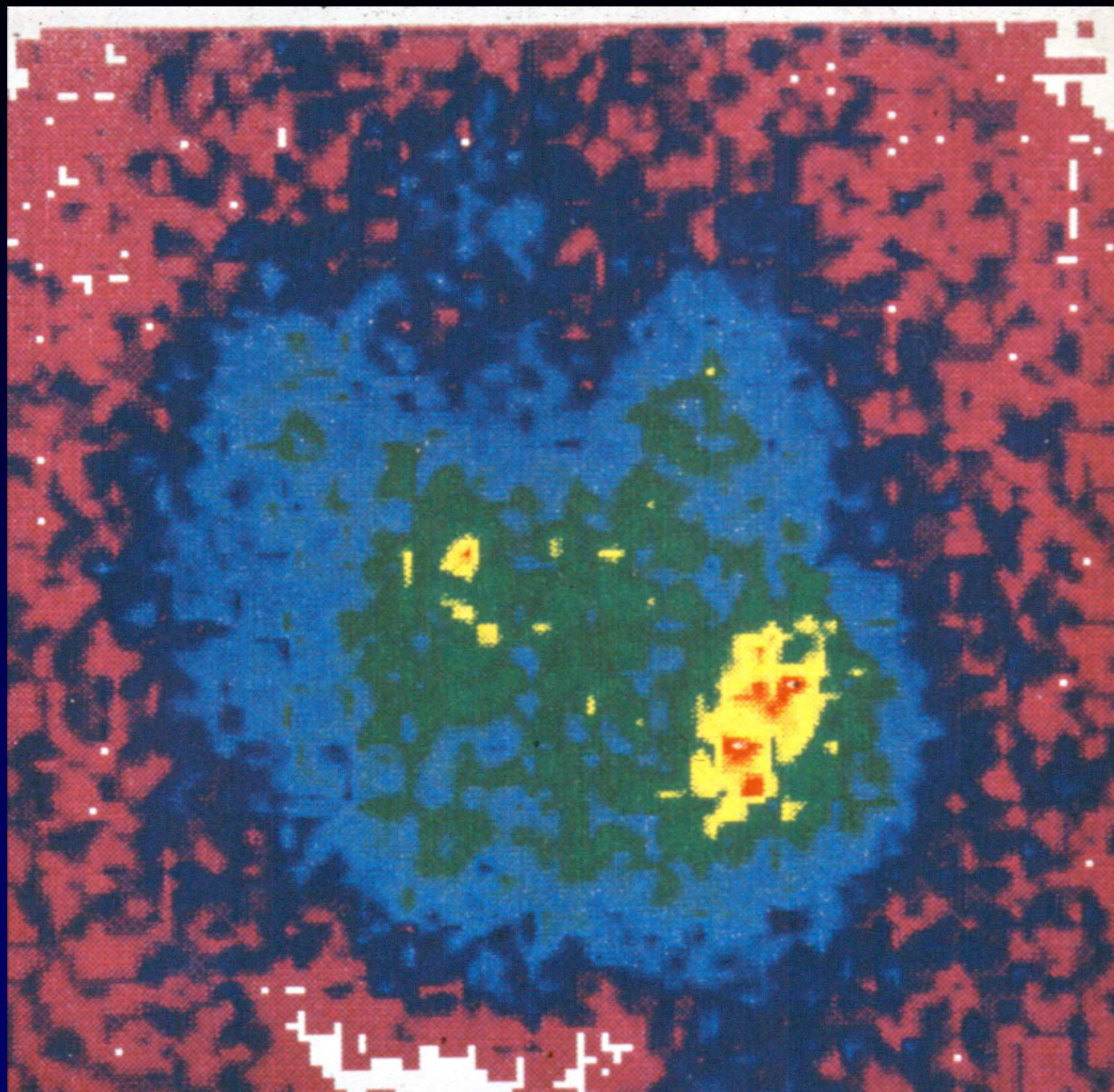
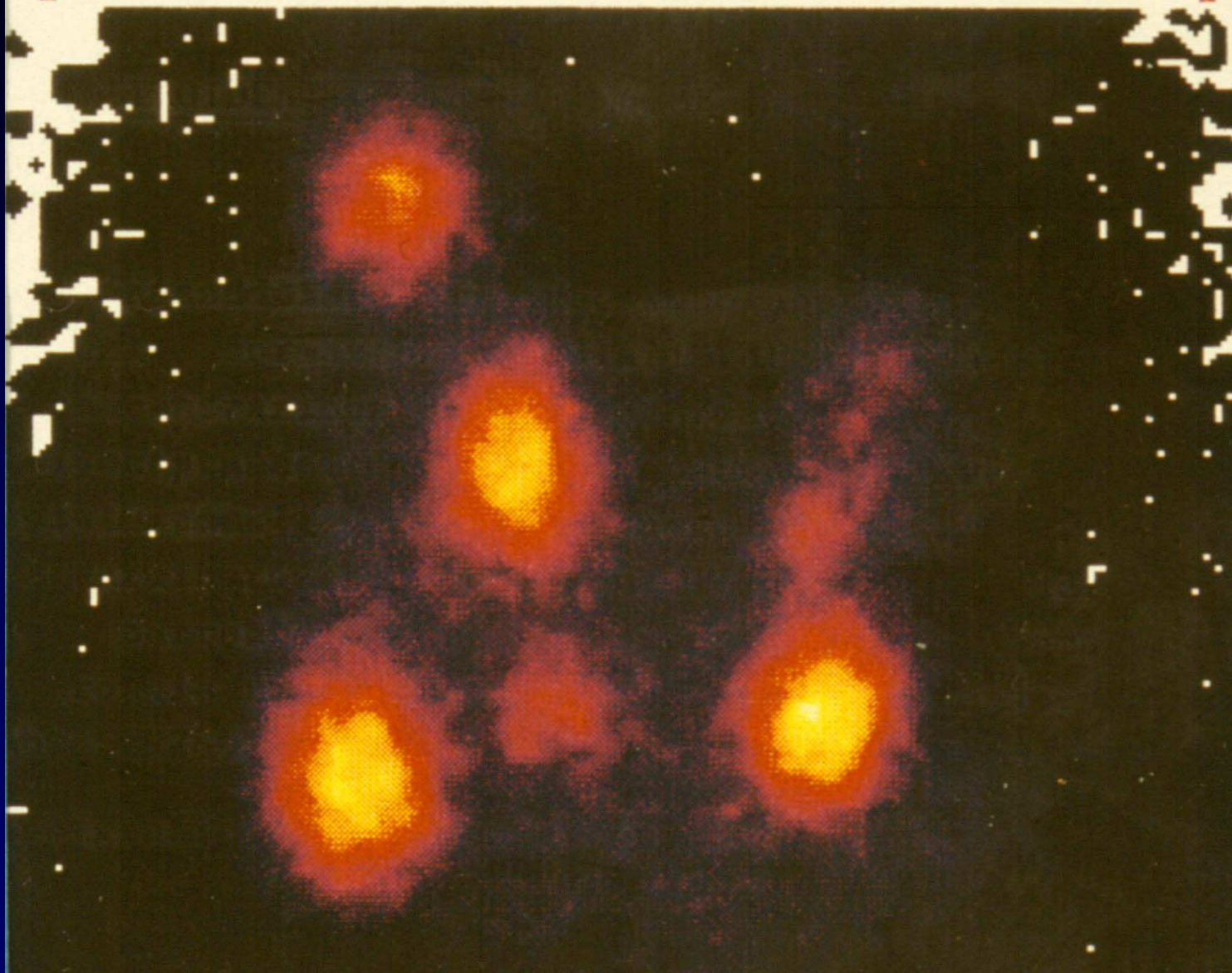
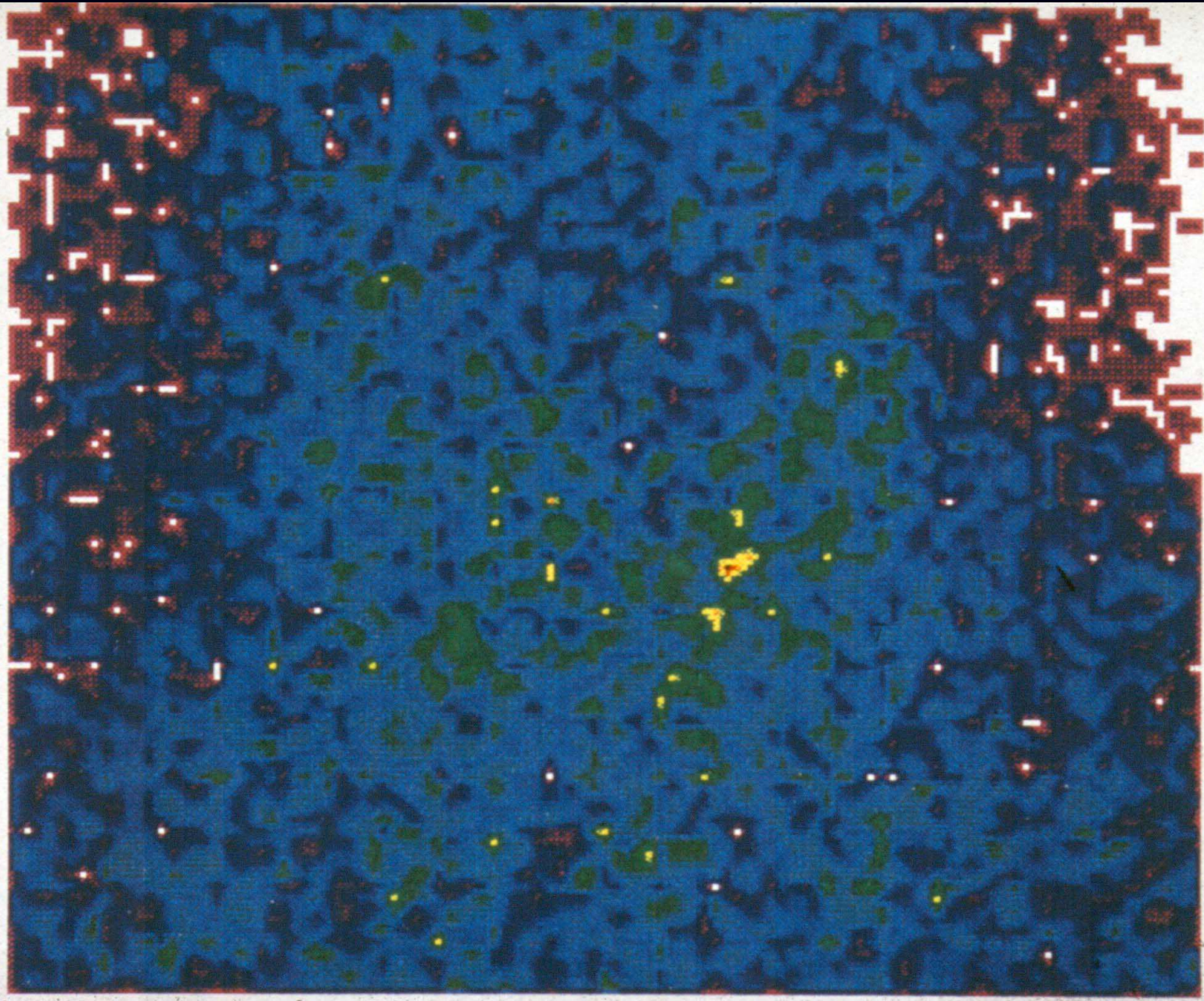
TIREOTOSSICOSI
Strumenti diagnostici

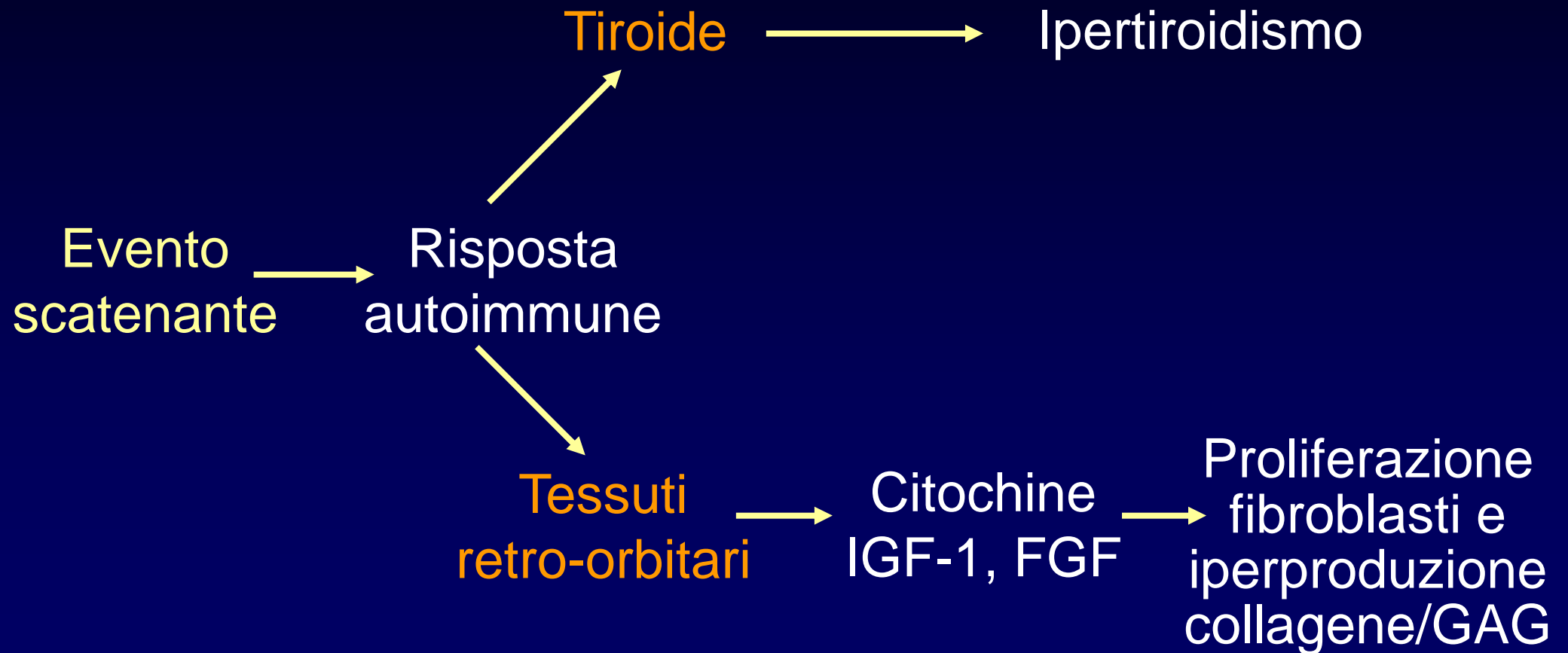
- Laboratorio (TSH, FT4, FT3, TSHR-Ab, Ab-TPO)
- Ecografia
- Scintigrafia

Original size
100 mm Scintigram
RIGHT

SCINTIGRAM
HYPERFUNCTIONING ADENOMA
F. Netter M.D.
©CIBA

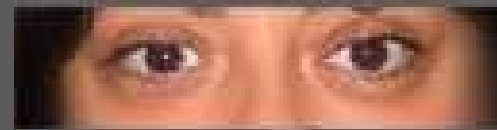
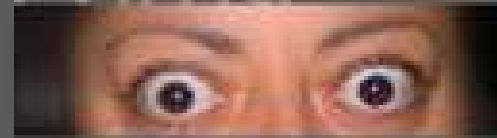
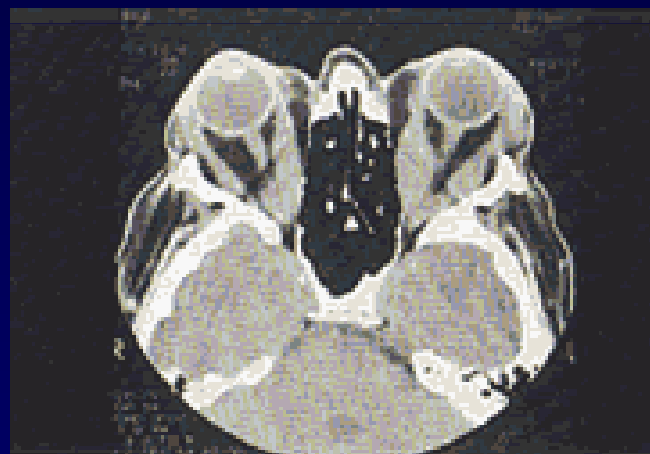
LOBO SX

SERVIZIO MEDICINA NUCLEARE - OCM VERONA
X=00052
Y=00175
D=00005
[CR]
A.P. , T44496 , TIROIDE , ANT , US 1:6, 21-OCT-92, .X00

Scintigrafia tiroidea: nodo autonomo a dx
e inibizione funzionale del resto del parenchima

Original size
100 mm Scintigram

I
G
H
T

DIAGNOSI DI TIREOTOSSICOSI
Flow-chart
TSH + FT4
TSH ↓
FT4 ↑
TSH↓
FT4 =
TSH↑/=
FT4 ↑
TSH↓
FT4 ↓
Tireotossicosi
Tiroide pretossica
(ipert.subclinico)
Secrezione
inappropriata di TSH
Assunzione di
T3 o TRIAC
Scintigrafia
Autoanticorpi
RMN ipofisi + test
dinamici e α subunità
TSH
M. di
Graves
Struma
Basedowizzato
Adenoma
Struma
multinodulare
Tiroidite subacuta
Tireotossicosi
fattizia
Adenoma
Resistenza
ipofisaria
ad ormoni tiroidei

PATOGENESI DELL'OFTALMOPATIA ASSOCIATA A M. DI GRAVES

OFTALMOPATIA “ENDOCRINA”

M. di Graves	85%
Tiroidite di Hashimoto	6%
Non patologia tiroidea	9%

Classi di modificazioni oculari

- 0= nessun segno o sintomo
- 1= retrazione palpebrale o lagoftlamo con assenza di sintomi
- 2= coinvolgimento dei tessuti molli (edema periorbitale)
- 3= sporgenza del bulbo oculare=proptosi (>22 mm)
- 4= coinvolgimento dei tessuti extraoculari (diplopia)
- 5= coinvolgimento corneale
- 6= perdita della vista

Prima
Dopo

IPOTIROIDISMO

Definizione

Condizione clinica determinata da carenza di ormoni tiroidei nei tessuti periferici

Ipotiroidismo subclinico

- Sintomi e segni assenti o modesti
- FT4 e FT3 normali
- TSH tra 4 e 10 mU/L

Ipotiroidismo clinico

- TSH >10 mU/L

Circa 2 casi di ipotiroidismo clinico ogni 10 casi di ipotiroidismo subclinico

Ipotiroidismo

- Inizio insidioso, a lungo non diagnosticato
- A volte pochi sintomi anche in presenza di severo ipotiroidismo biochimico
- A volte sintomi evidenti in presenza di lievi alterazioni biochimiche
- A volte i sintomi evocano l'ipertiroidismo ma c'è ipotiroidismo

Ipotiroidismo

- Primario (99%)
- Secondario o ipofisario (1%)
- Terziario o ipotalamico (molto raro)
- Resistenza agli ormoni tiroidei (molto rara)

Cause di ipotiroidismo transitorio

- Tiroidite subacuta
- Tiroidite silente, compresa la tiroidite post-partum
- Sospensione del trattamento con tiroxina in soggetti con tiroide normale
- Dopo terapia con ^{131}I o tiroidectomia subtotale per malattia di Graves

PATOGENESI DELL'IPOTIROIDISMO PRIMARIO

Autoimmune
- con gozzo (tiroidite di Hashimoto)
- senza gozzo (tiroidite atrofica)

Iatrogeno
- chirurgia
- radioiodio
- farmaci (antitiroidei, litio, eccessiva assunzione di iodio, interferone)

Da deficit enzimatico
- difetti congeniti dell'ormonosintesi

Da fattori ambientali
- deficit di iodio (gozzo endemico)
- gozzigeni (cassava)

Da malattia infiltrativa
- sarcoidosi, emocromatosi, amiloidosi, sclerodermia

Flogistico (transitorio)
- tiroidite acuta, subacuta, silente, post-partum

Da disgenesia della tiroide

PATOGENESI DELL'IPOTIROIDISMO NON PRIMARIO

Secondario (o centrale)

Patologie ipofisarie

Tumori, chirurgia o irradiazione ipofisaria, S. di Sheehan, traumi, malattie infiltrative, deficit congenito di TSH o TSH anormale o difetto del recettore del TSH

Terziario (o centrale)

Patologie ipotalamiche

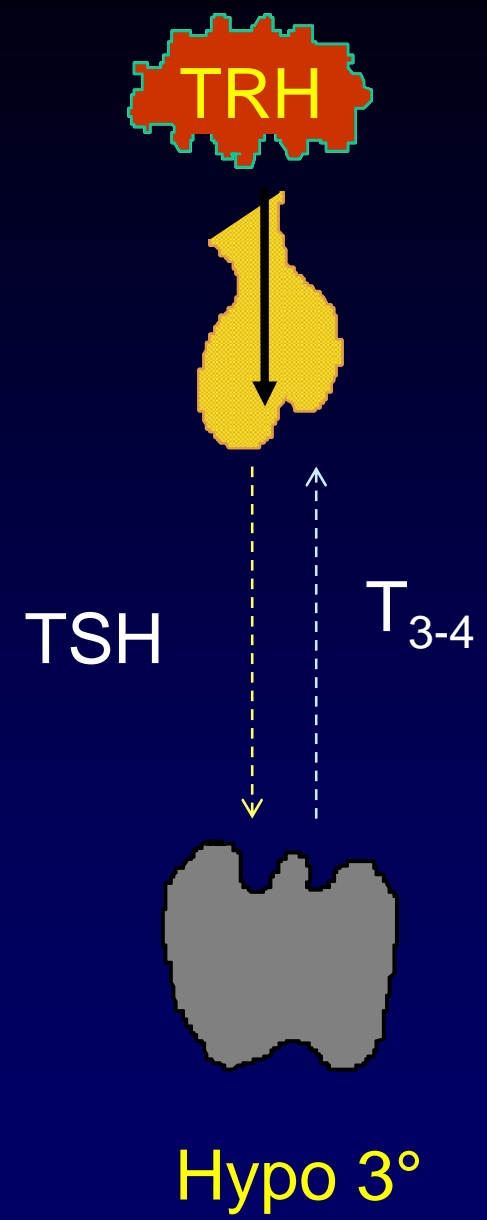
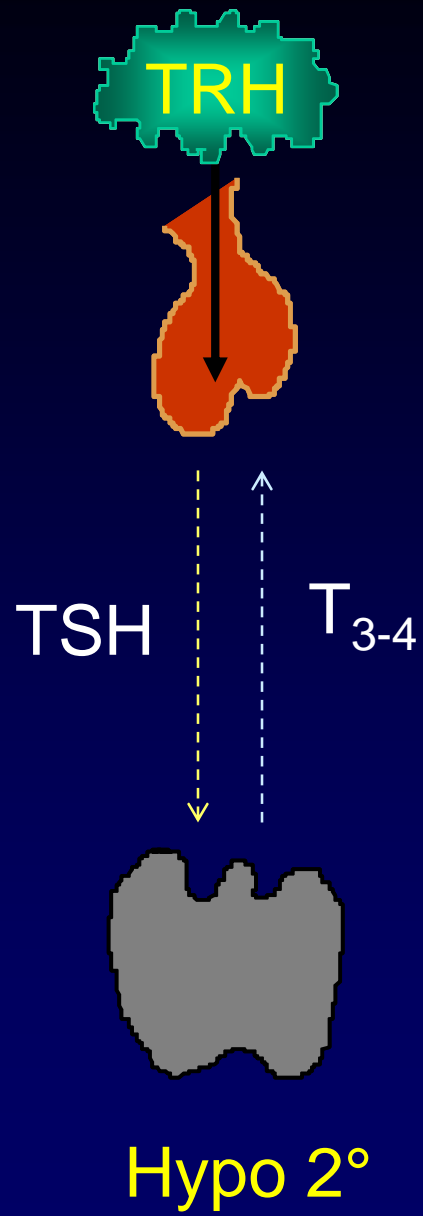
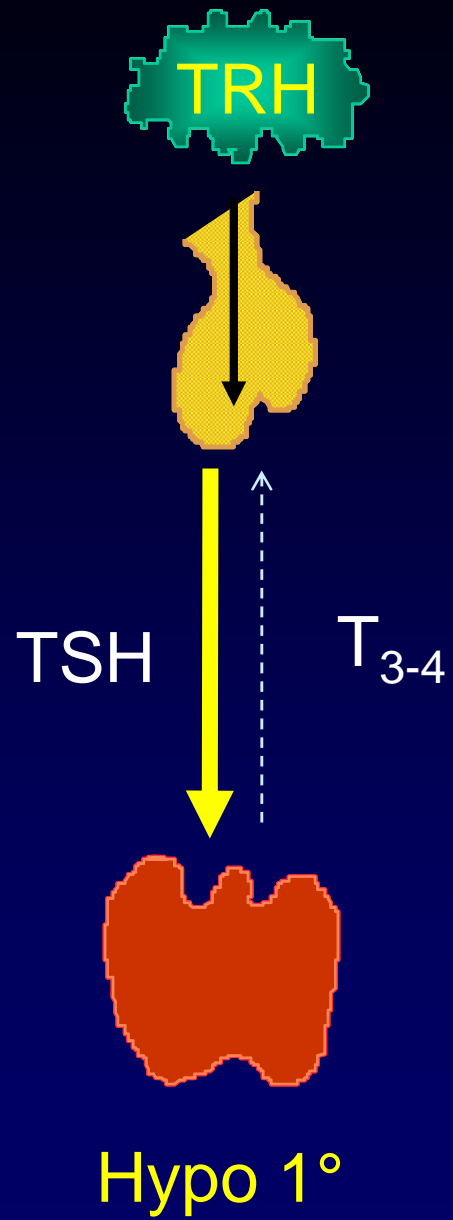
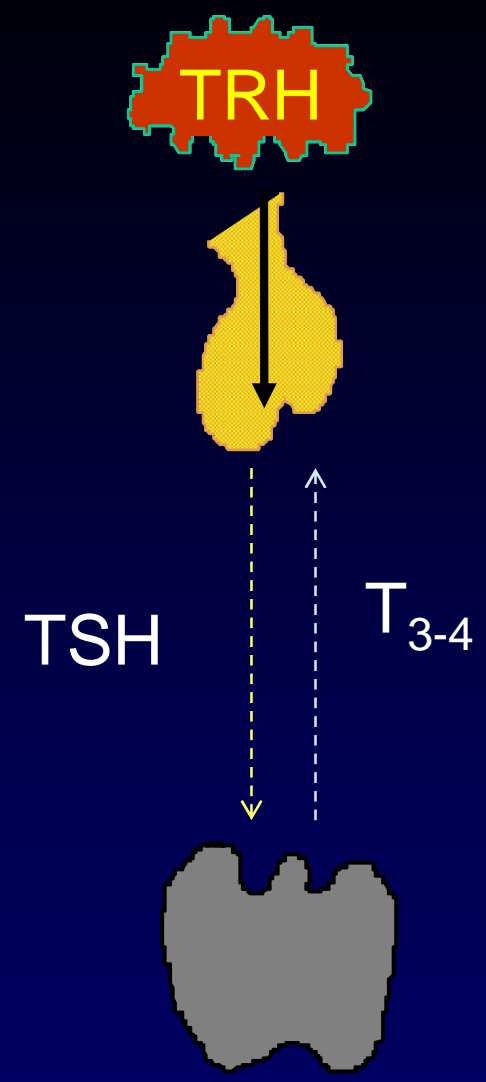
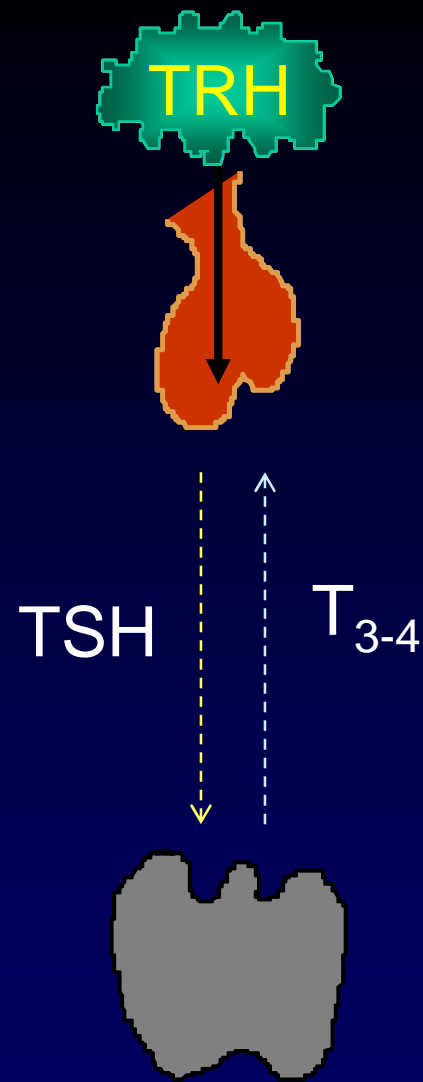
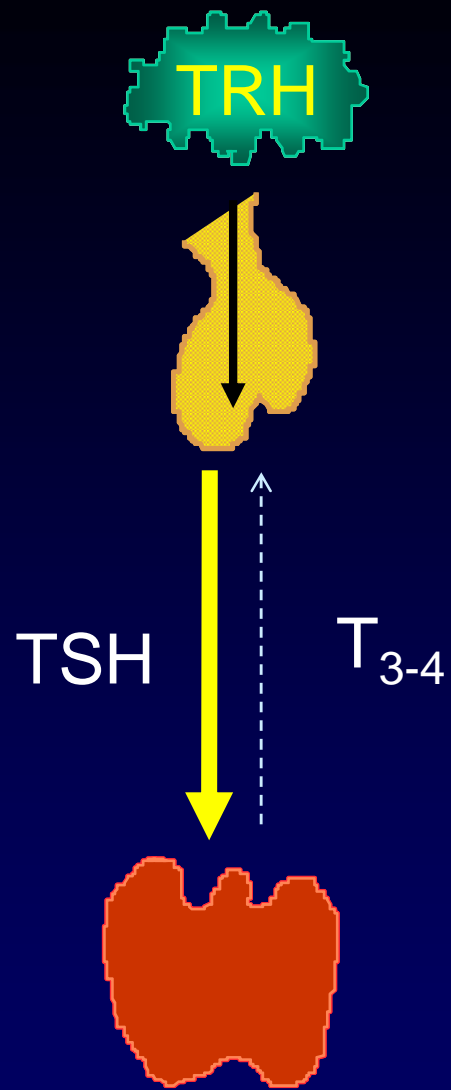
Tumori, chirurgia o irradiazione ipotalamica, traumi, malattie infiltrative, forma idiopatica

Da resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei

Mutazioni gene del recettore cellulare per gli ormoni tiroidei

Da distruzione periferica degli ormoni tiroidei

Voluminosi emangiomi con espressione di deiodasi

TRH
TRH
TRH
TSH
T_{3-4}
TSH
T_{3-4}
TSH
T_{3-4}
Hypo 1°
Hypo 2°
Hypo 3°

TRH
TRH
TRH
TSH
T_{3-4}
TSH
T_{3-4}
TSH
T_{3-4}
Effetto di:
TRH assente assente normale
TSH assente normale normale

QUADRO CLINICO

I segni e sintomi dell'ipotiroidismo dipendono da:

- età di insorgenza
- entità del deficit di ormoni tiroidei
- durata del deficit di ormoni tiroidei

Ipotiroidismo congenito

Prevalenza: 1:4000 neonati

Permanente:

1) Disgenesia della tiroide (80-85%)
2) Difetti congeniti severi della ormogenesi tiroidea (10-15%)
3) Anticorpi antirecettore del TSH (5%)

Transitorio (raro):

1) Neonati da madri:
   - con anticorpi anti-recettore del TSH
   - trattate con farmaci antitiroidei durante la gravidanza

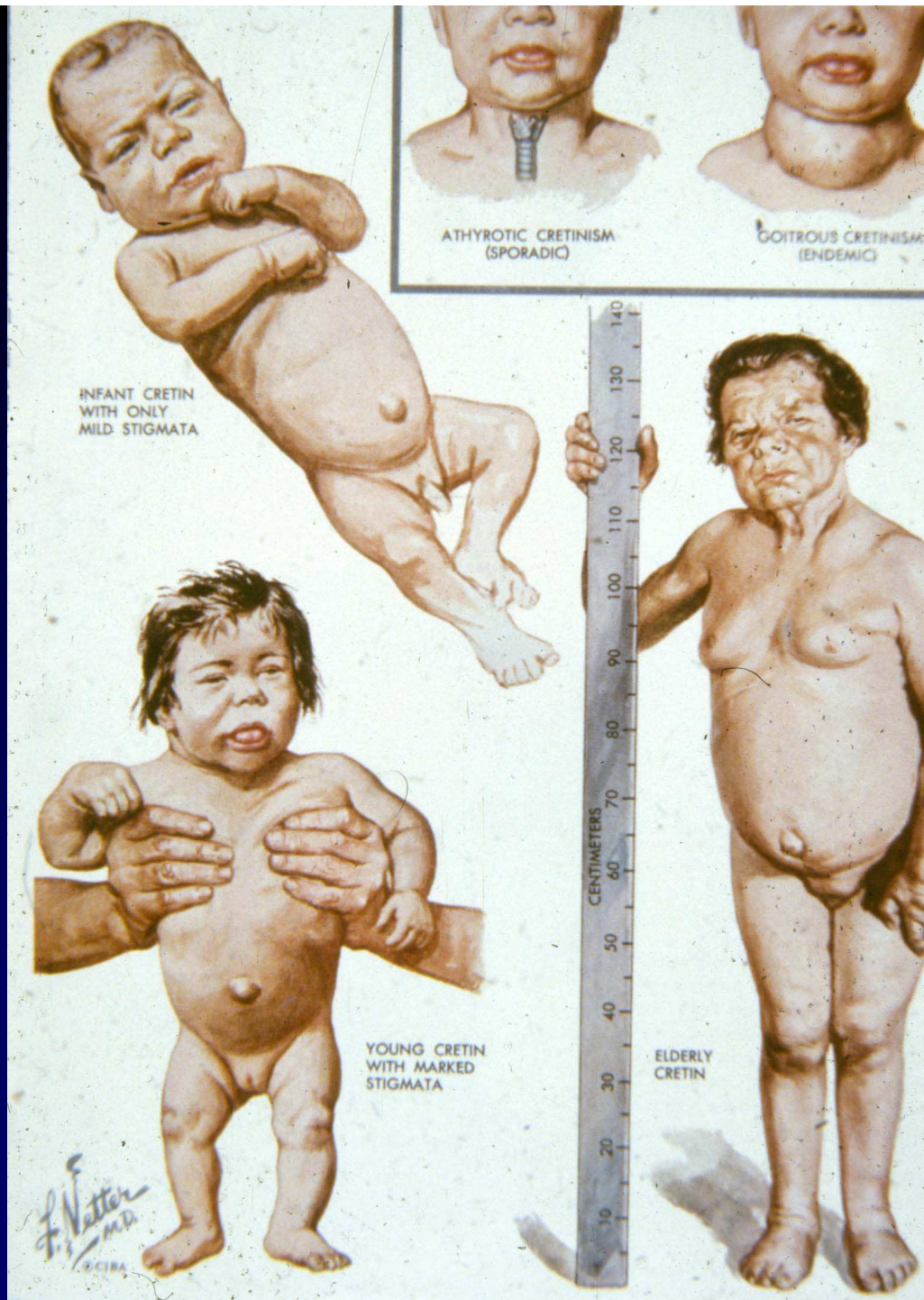
Ipotiroidismo congenito

Quadro Clinico

- Neonato apparentemente normale (90%)
- Vari sintomi (10%):
  1) persistenza dell'ittero
  2) problemi nell'alimentazione (suzione debole o assente)
  3) ipotonia muscolare
  4) macroglossia
  5) ritardo della maturazione ossea
  6) ernia ombelicale
  7) danno neurologico (se viene ritardato il trattamento)
  8) malformazioni cardiache

Diagnosi: dosaggio di TSH e/o FT4

Trattamento: somministrazione di T4 10-15 μg/kg

ATHYROTIC CRETINISM
(SPORADIC)
GOITROUS CRETINISM
(ENDEMIC)
INFANT CRETIN
WITH ONLY
MILD STIGMATA
CENTIMETERS
YOUNG CRETIN
WITH MARKED
STIGMATA
ELDERLY
CRETIN
F. Netter M.D.
©CIBA

Ipotiroidismo autoimmune

- Tiroidite di Hashimoto (o gozzo tiroiditico)
- Tiroidite atrofica
- S. poliendocrina autoimmune tipo II (almeno due di: tireopatia autoimmune, iposurrenalismo, diabete tipo 1, ipogonadismo primario, miastenia, celiachia)

Incidenza: 4 per 1000/anno (F) , 1 per 1000/anno (M)
aumenta con l'età

Patogenesi:

- HLA-DR3/DR4
- polimorfismo del gene CTLA-4 (cellule T)
- infiltrazione linfocitaria della tiroide
- atrofia dei follicoli indotta da cellule T che provocano necrosi, apoptosi e liberazione di citochine
- anticorpi anti-TPO, anti-TG e/o bloccanti il recettore TSH

Ipotiroidismo

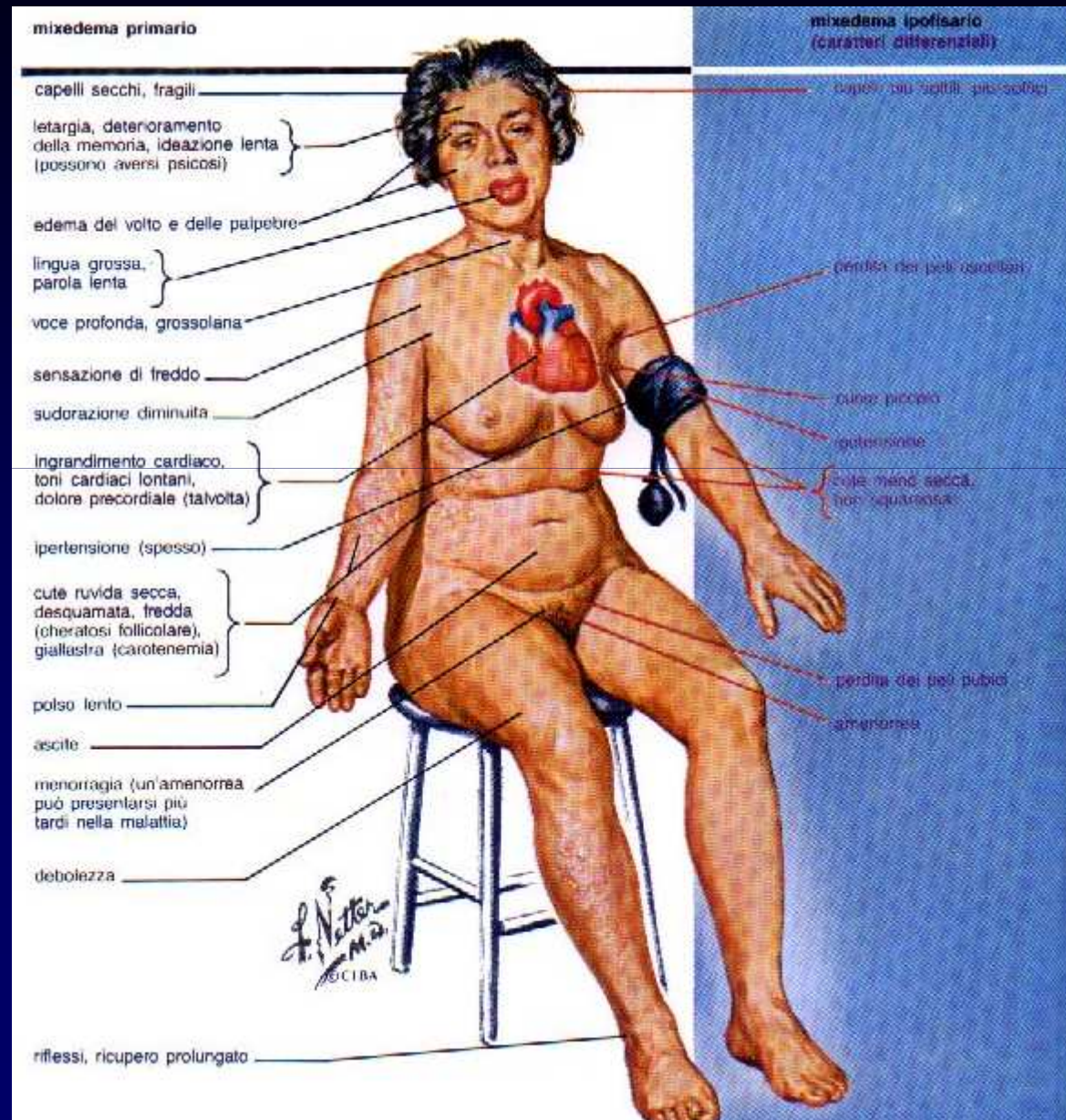
Sintomi

- astenia
- depressione
- intolleranza al freddo
- perdita di capelli
- difficoltà della concentrazione
- perdita della memoria
- stipsi
- aumento di peso
- dispnea, palpitazioni
- voce roca
- menorragia
- oligomenorrea → amenorrea
- parestesie
- ipoacusia

Segni

- cute secca e pallida
- perdita di peli e capelli
- estremità fredde
- mixedema pre-tibiale
- faccia, mani e piedi edematosi
- bradicardia
- iporeflessia
- s. del tunnel carpale
- versamenti sierosi (pericardio, pleura)

Ipotiroidismo dell'adulto (mixedema)
THICK LIPS, DRY SKIN
Facies caratteristica
Cute secca e pallida
Capelli ispidi e radi
Edema palpebrale
Alopecia del sopracciglio
Sottocutaneo ispessito e duro (fovea negativa)
Torpore psichico
Apatia
Voce roca e bradilalia
Freddolosità
macroglossia
F. Netter M.D.
©CIBA
Mani paffute, unghie fragili,
cute secca e grinzosa,
ipercheratosi del gomito

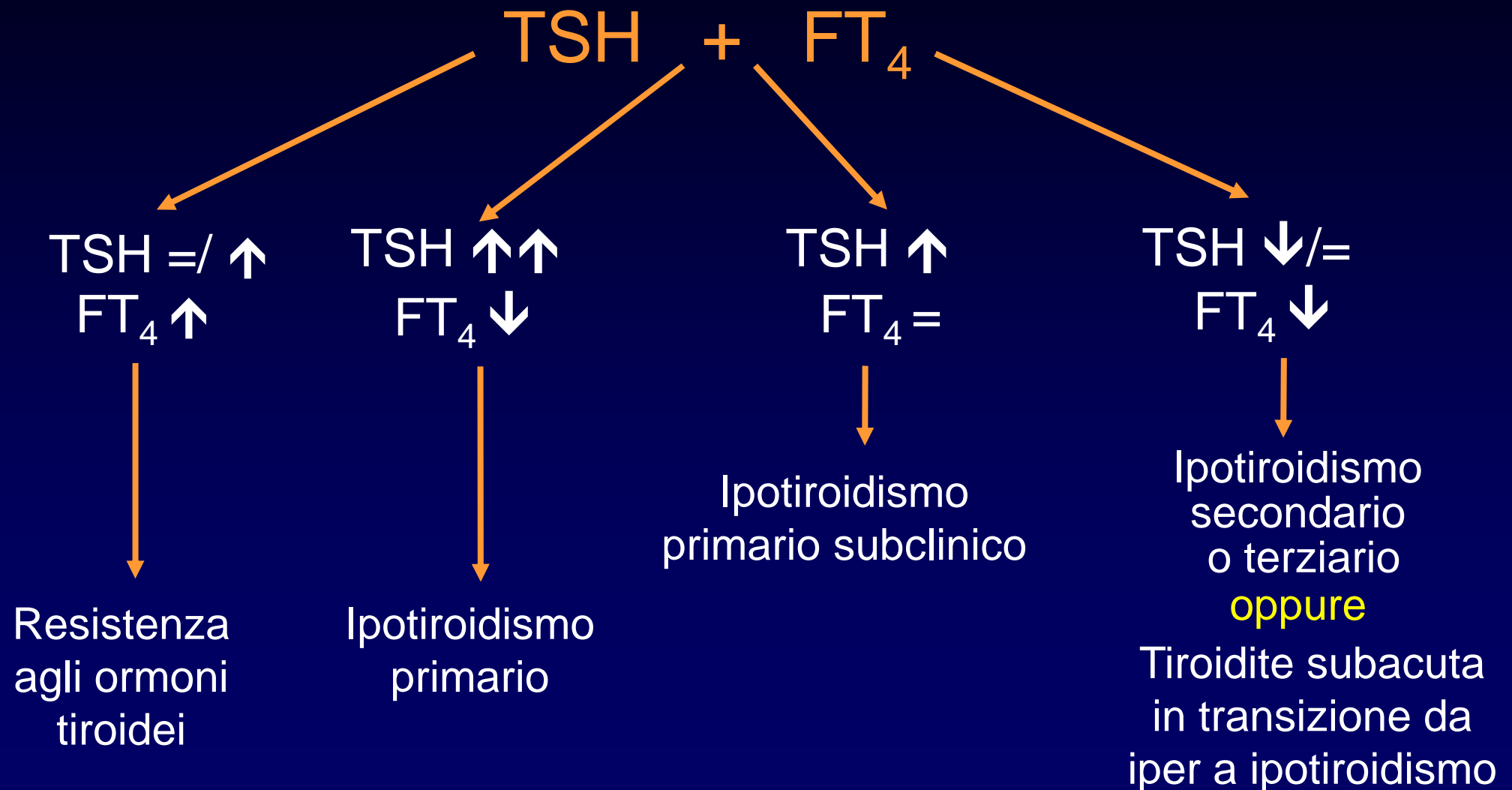
Ipotiroidismo dell'adulto (Mixedema)

COMA MIXEDEMATOSO

- Cause scatenanti:
  freddo, infezioni, alcool, tranquillanti e sedativi

- Sintomi:
  cardiovascolari di ipotiroidismo, sonnolenza, letargia, ipotermia, coma

- Terapia d’urgenza:
  tiroxina 5-6 µg/kg o T3 20-30 µg;
  idrocortisone 300-500 mg/die

- Prognosi:
  severa

DIAGNOSI DI IPOTIROIDISMO
Flow-chart

Direttive 1990 della American Thyroid Association

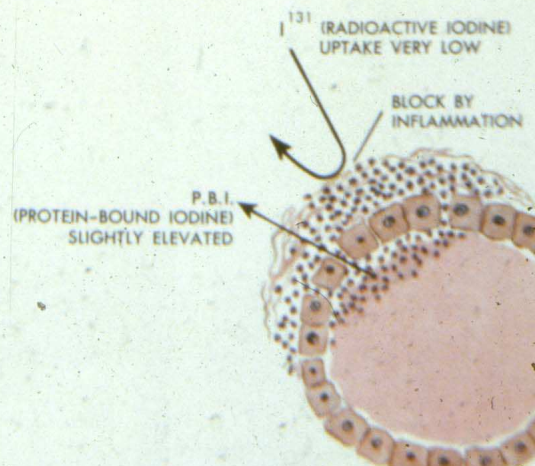
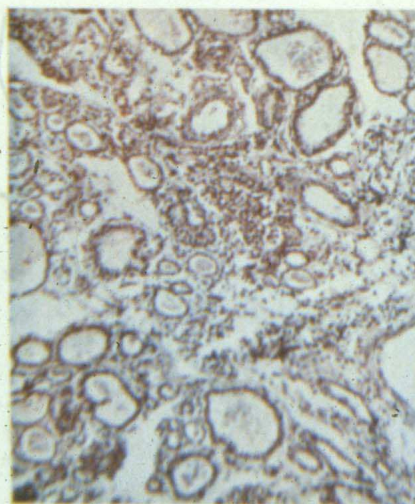
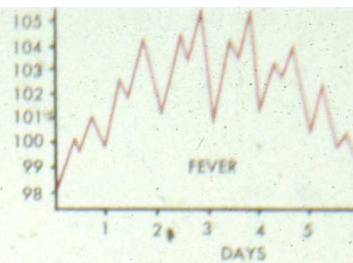
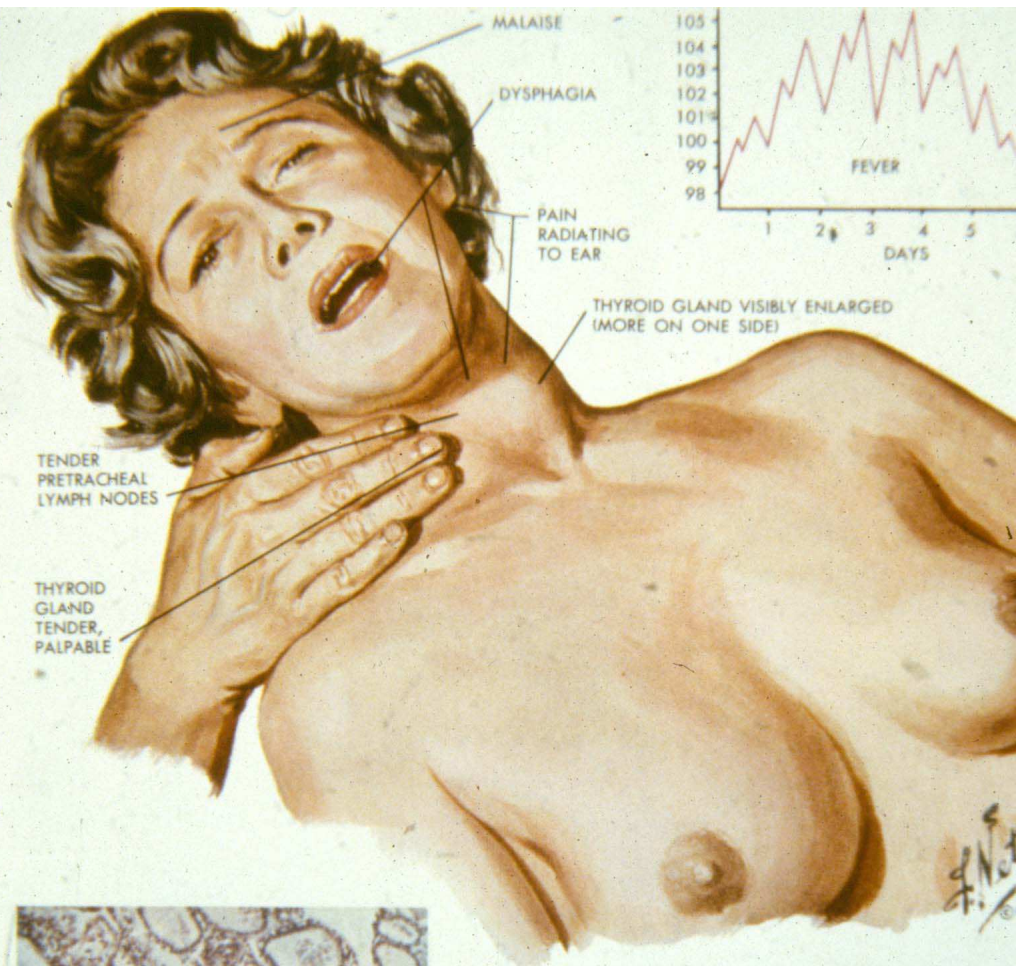
Individui in cui deve essere valutato lo stato tiroideo:

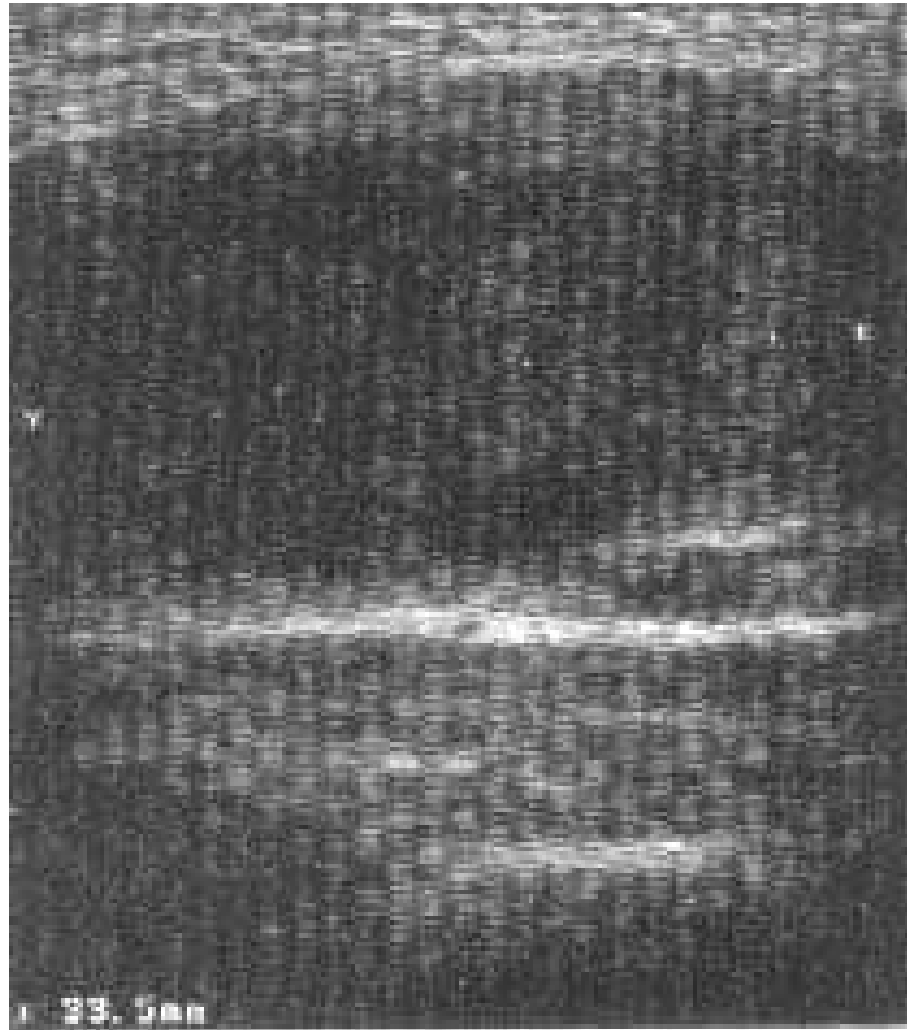
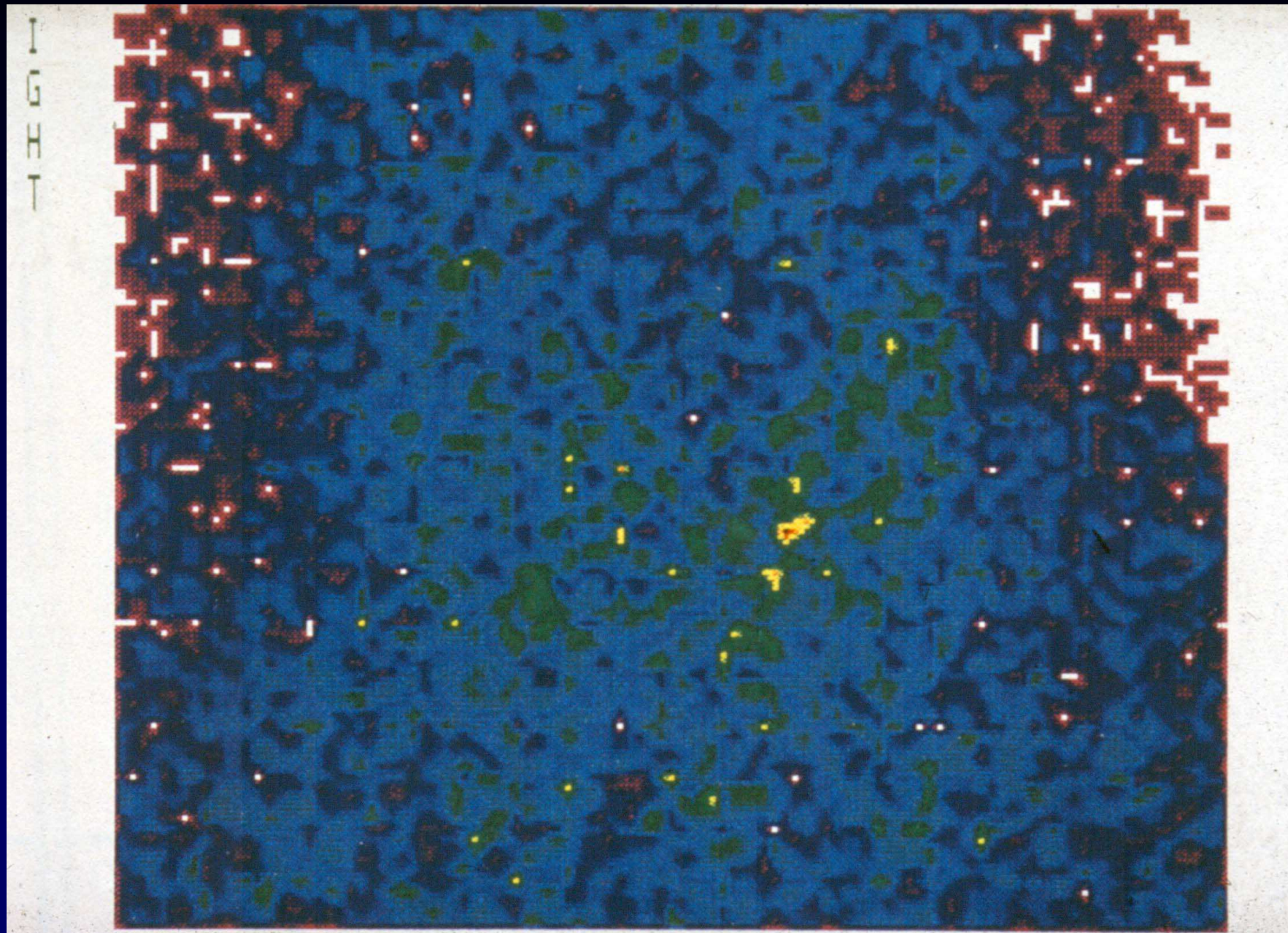
- neonati (screening obbligatorio)
- pazienti con sospetto clinico di tireopatia
- pazienti con forte familiarità per tireopatia
- pazienti con patologie autoimmuni
- anziani
- donne 1-2 mesi dopo il parto
- pazienti con patologia psichiatrica
- pazienti cardiopatici (aritmie)

Manifestazioni psichiatriche più comuni nelle malattie della tiroide

Patologie	Caratteristiche
Ipertiroidismo	- ansietà, iperattività, labilità emozionale (50%) - depressione (10-20 %) - sintomi fobici (agorafobia)
Ipotiroidismo	- depressione 30% - disturbi della personalità - disturbi cognitivi

TIROIDITI

	Patogenesi	Clinica	Esito abituale
Acuta suppurativa	batterica	++++	guarigione
Subacuta (di De Quervain)	virale	++	quasi sempre guarigione
Cronica linfocitaria (di Hashimoto)	autoimmune	±	spesso ipotiroidismo
Sclerosante (di Riedel)	?	+	a volte ipotiroidismo

Tiroidite autoimmune: ipoecogenicità diffusa

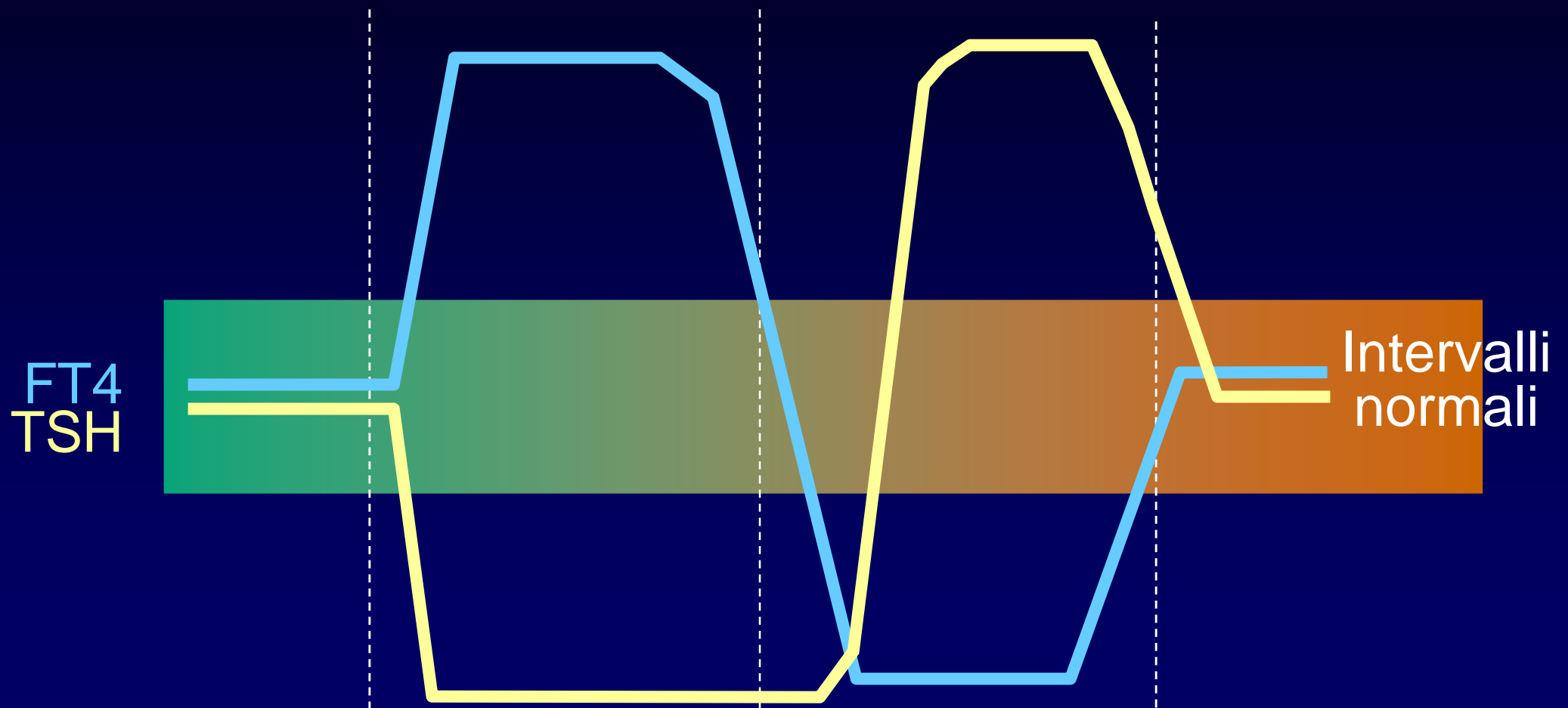
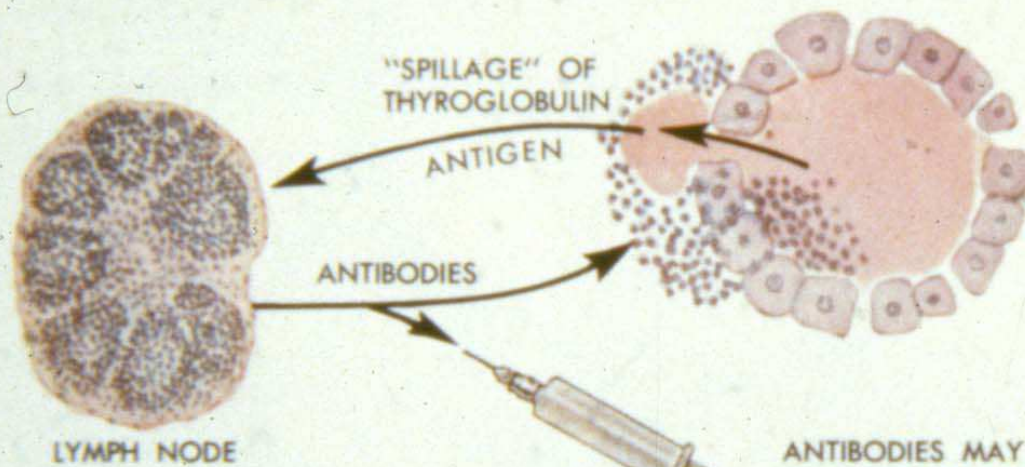
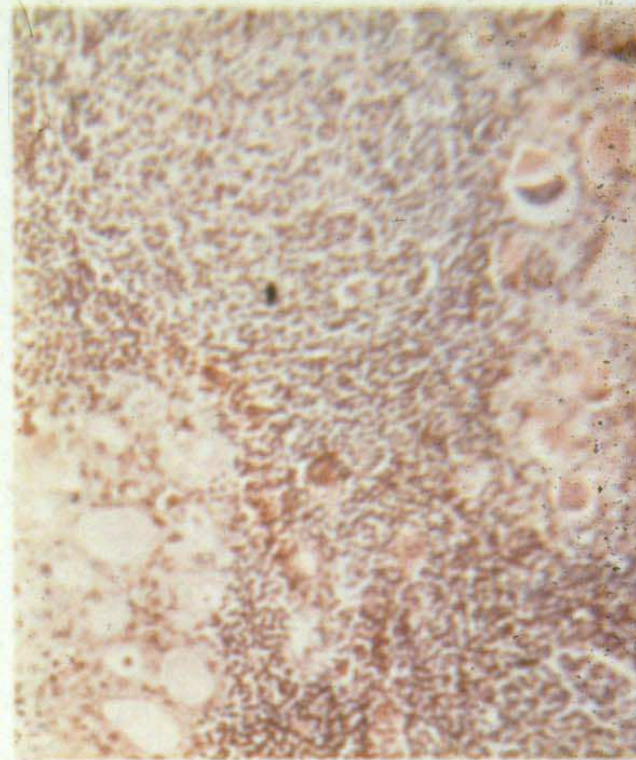
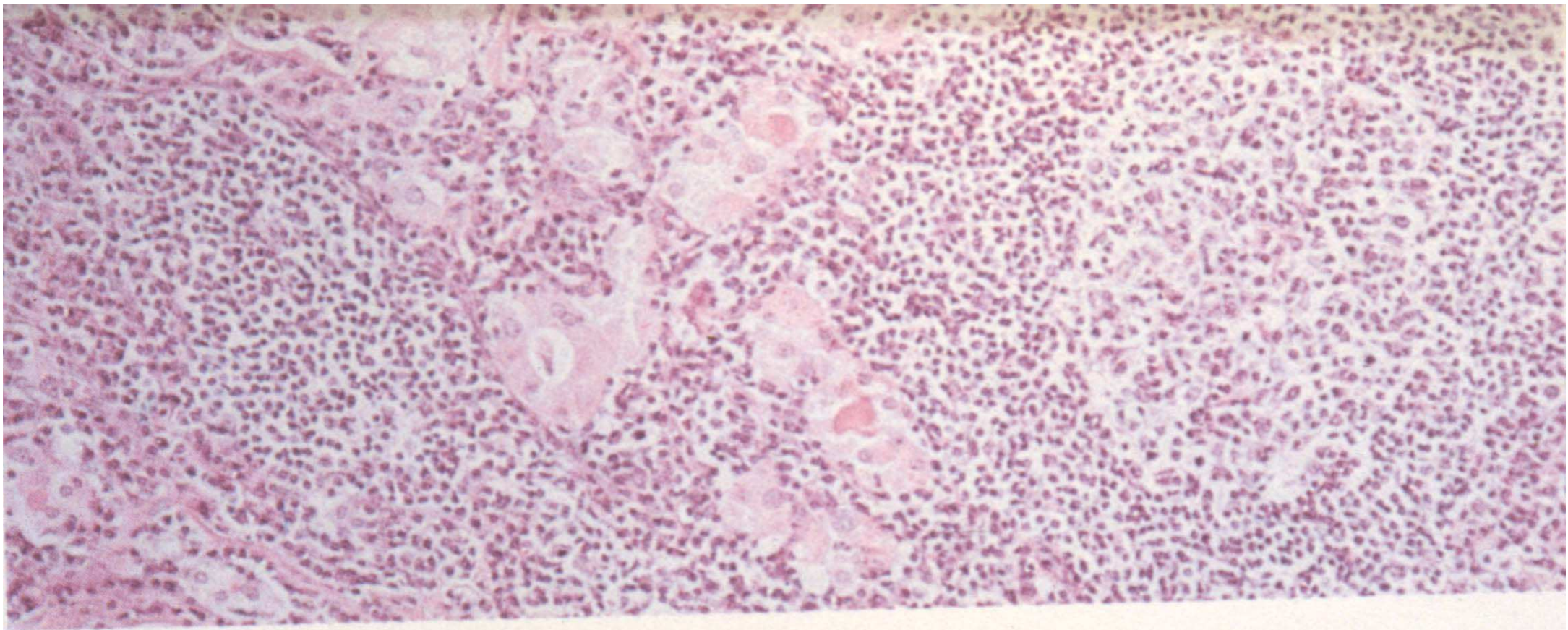
IGHT

MODIFICAZIONI FUNZIONALI NELLA TIROIDITE SUBACUTA

HASHIMOTO'S STRUMA

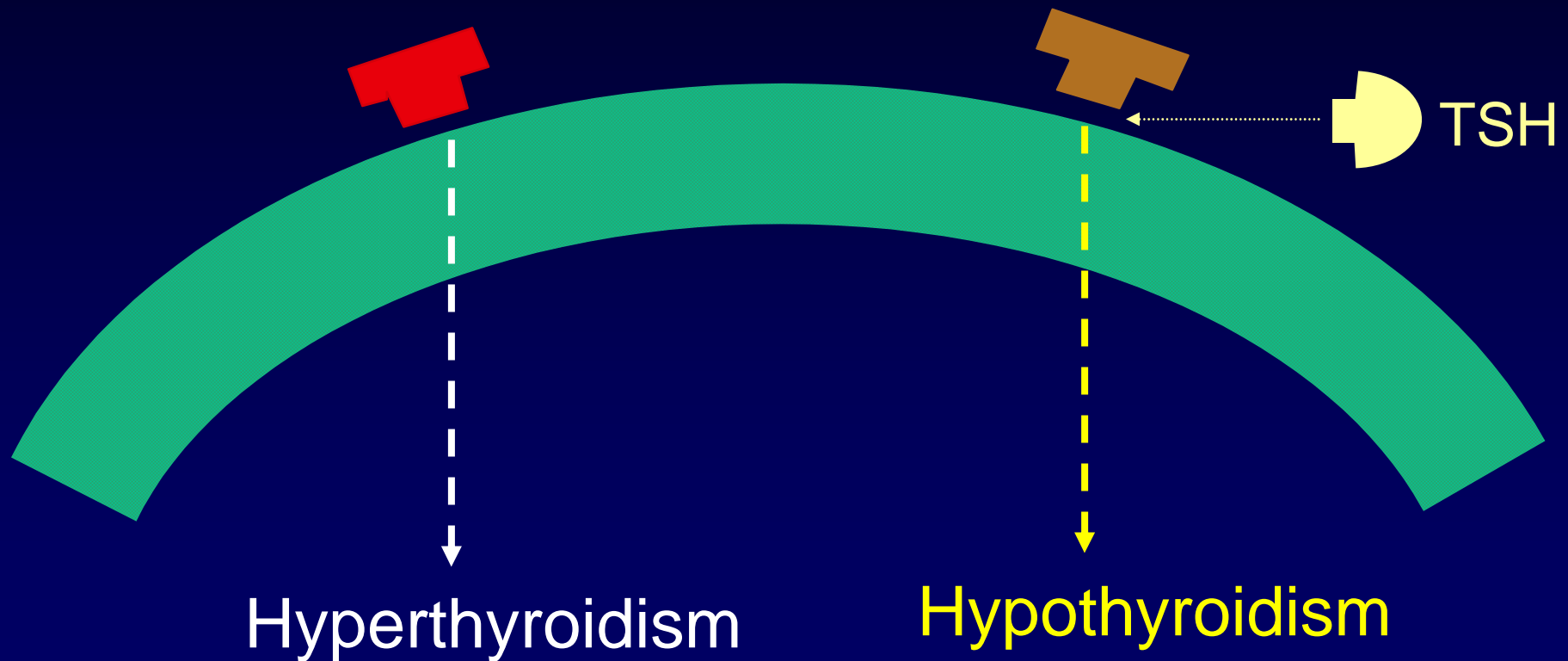
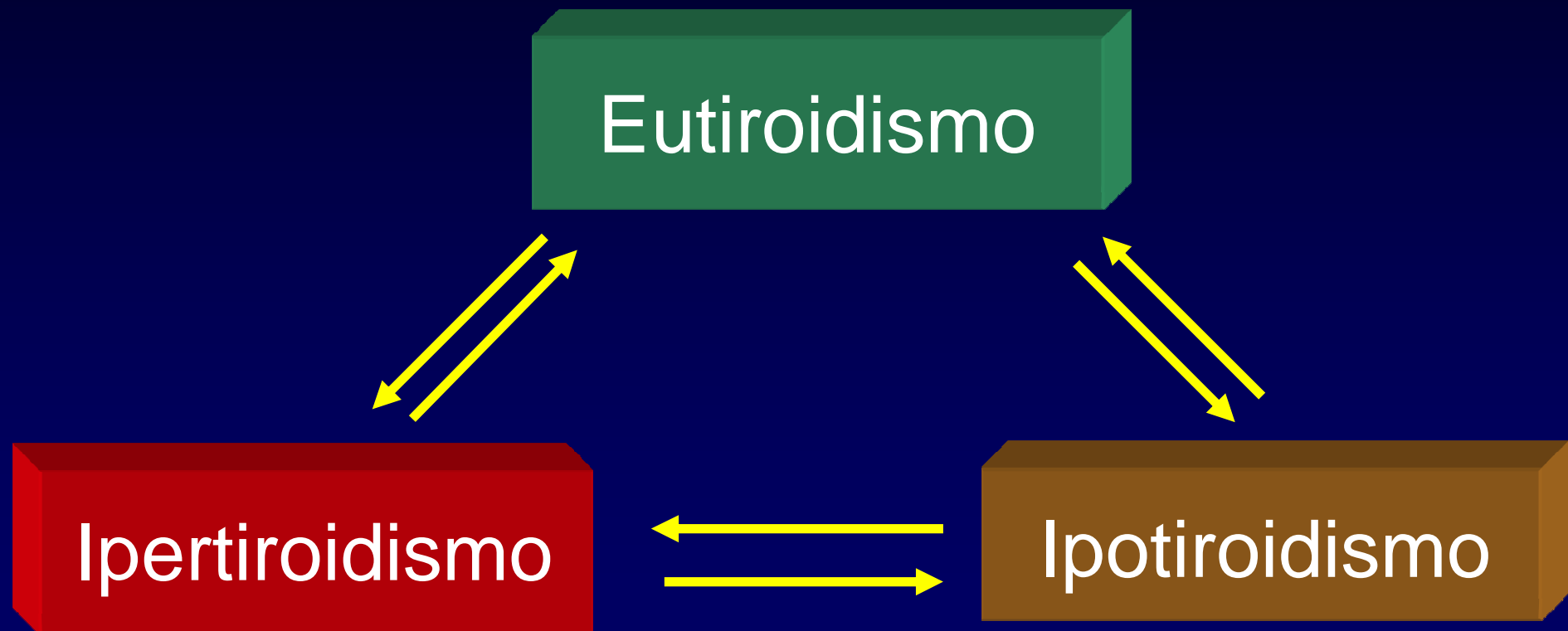
"SPILLAGE" OF THYROGLOBULIN

ANTIGEN

ANTIBODIES

LYMPH NODE

ANTIBODIES MAY BE IDENTIFIED IN SERUM BY LABORATORY PROCEDURES

pale germ
centre of
lymph-follicle
thyroid follicles
lymphocytes
colloid

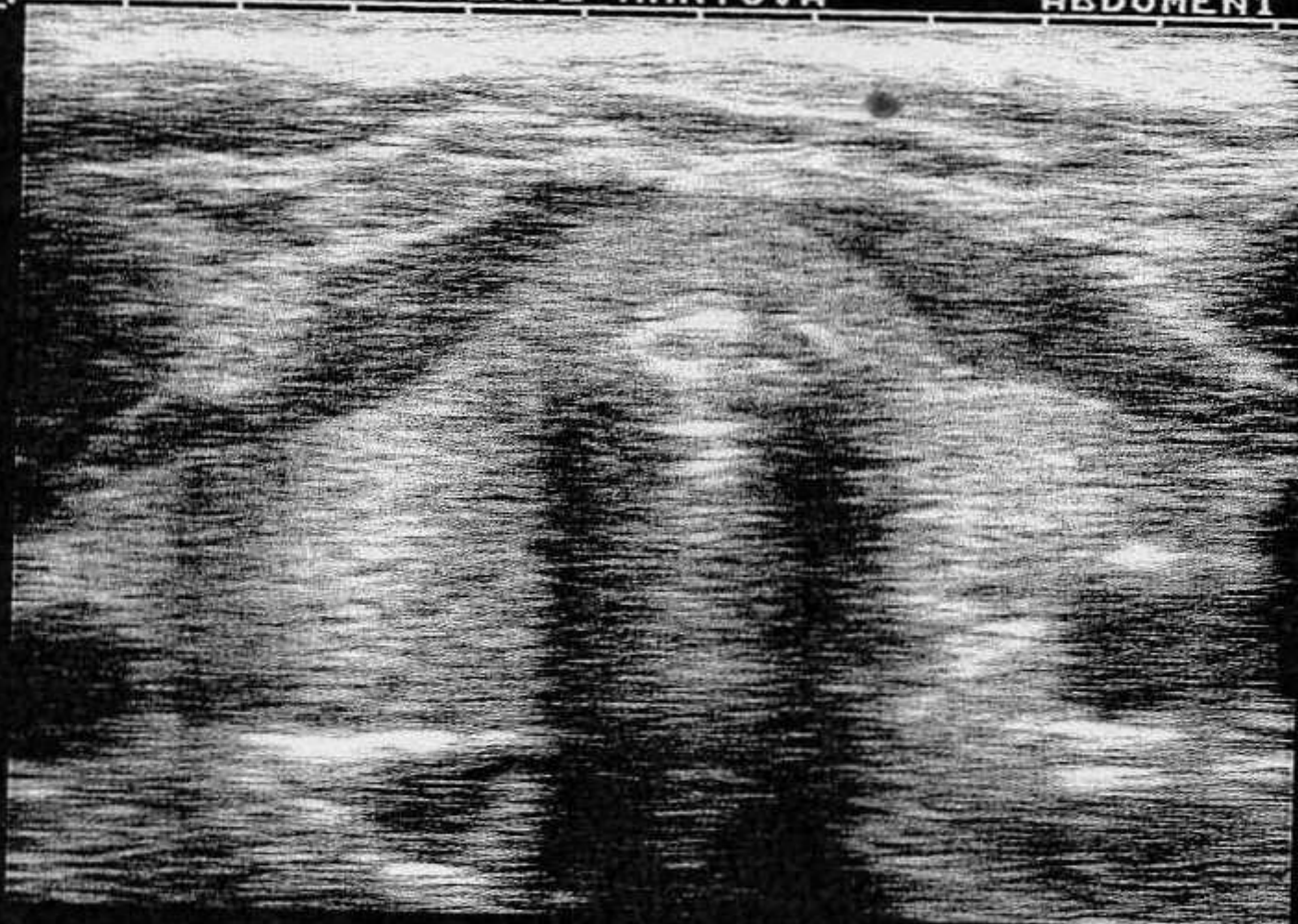
Stimulating and blocking anti-TSH receptor antibodies

TSH receptor stimulating antibodies induce Graves' hyperthyroidism and TSH receptor blocking antibodies induces atrophic hypothyroidism

STATO FUNZIONALE TIROIDEO NELLE TIREOPATIE AUTOIMMUNI

ID:BARBIERI
CASA DI CURA S. CLEMENTE MANTOVA

ABDOMEN1

16/09/2005
16:13:30

L80-9.0

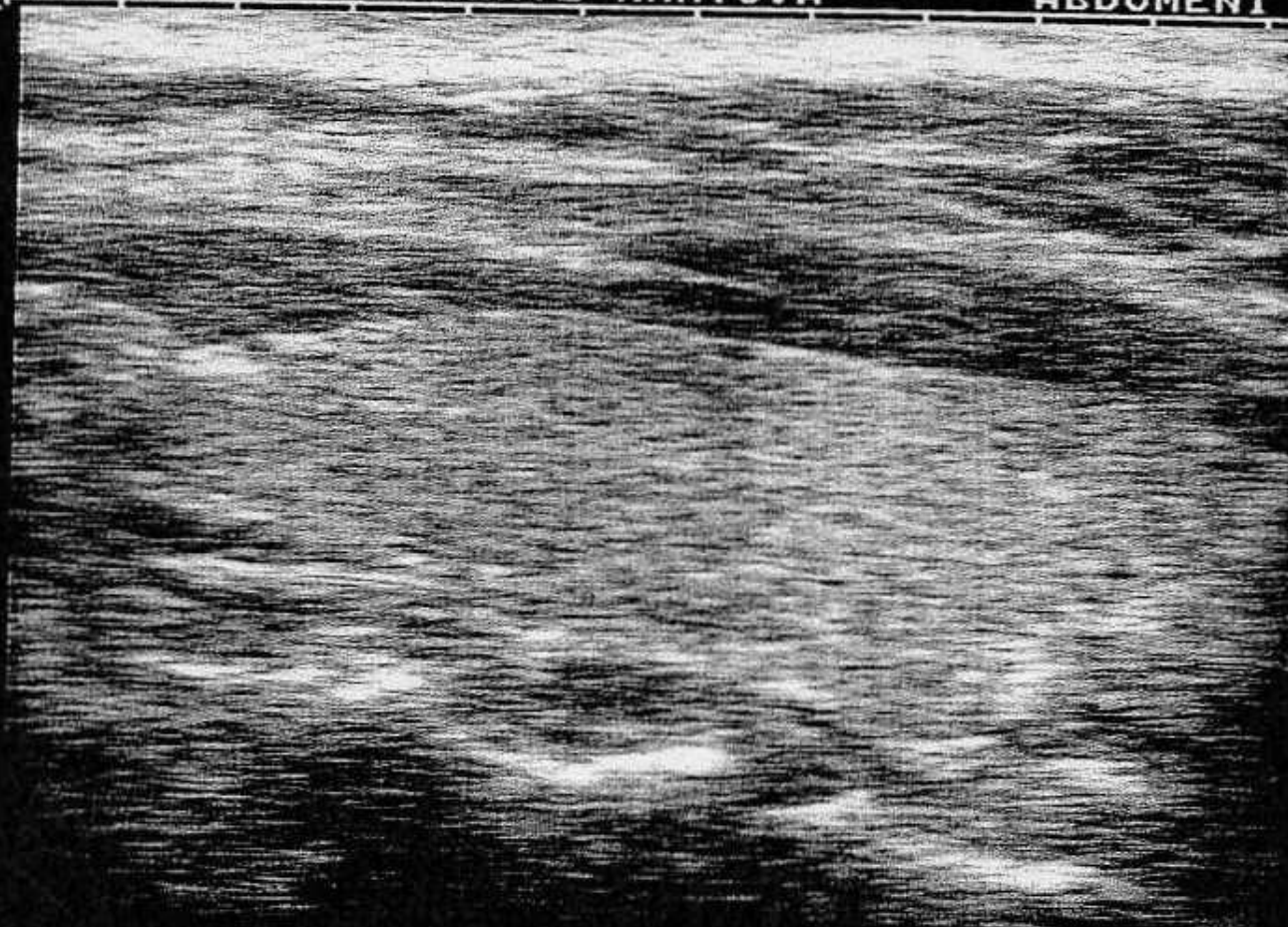
97Hz

7/2
70/1
5/ 88

ID:BARBIERI_
CASA DI CURA S. CLEMENTE MANTOVA

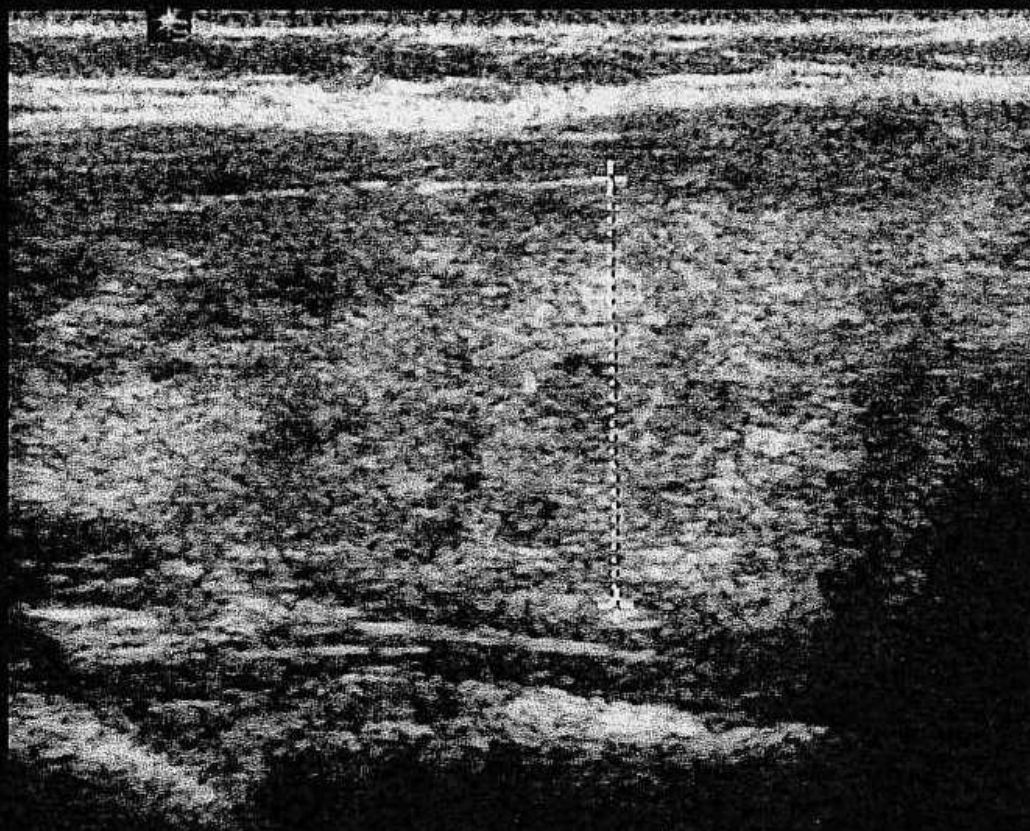
ABDOMEN1

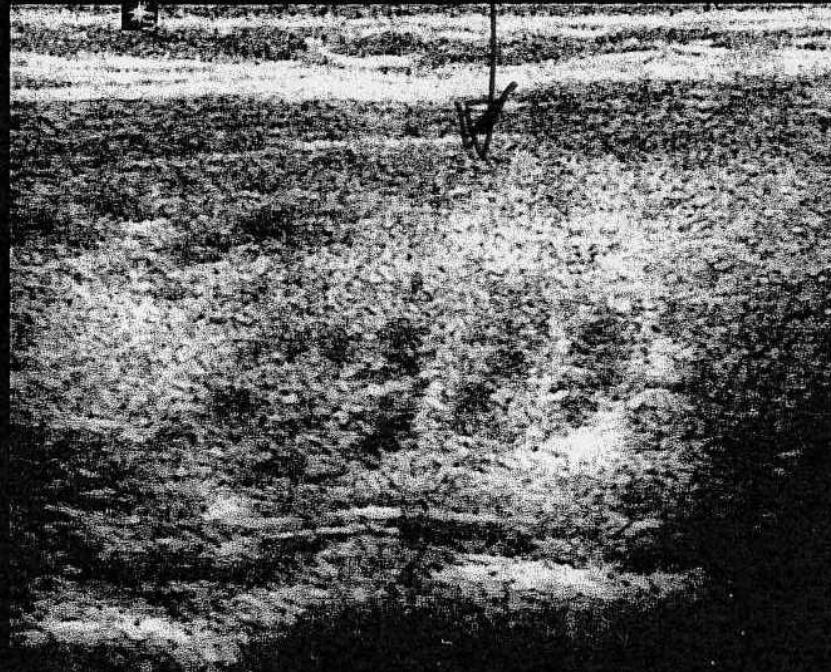
16/09/2005
16:12:58

L80-9.0

97Hz

DX

7/2
70/1
5/ 88
4.0cm

DSI
5.12.22-13:26:05-O...
2/12/2005
3.28.11
F13-5
DX_
ROIDE
8fps
EN/10.0 MHz
5dB/DR60
apE/VEOff
S4/SCOff
4cm
18fps
+D=15,7 mm
Fr90
SIEMENS

MERLI
XRAY ONE POGGIO RUSCO (MN)
16 Gen
10:27:14
14.0MHz
40mm
TIROIDE
General
68dB
Guad= -4dB

Aree pseudonodulari

RIEDEL'S STRUMA
F. Netter M.D.
©CIBA
DISPLACEMENT AND/OR COMPRESSION OF TRACHEA AND ESOPHAGUS